TOME SIXIÈME

ANAPHYLAXIE — ALIMENTATION
TOXICOLOGIE

PARIS

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

ANCIENNE LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

—

1909



PHYSIOLOGIE

TOME SIXIÈME

DU MÊME AUTEUR

Physiologie. Travaux du laboratoire de M. Charles Richet.

TOME PREMIER : *Système nerveux. — Chaleur animale.* 1 v. in-8° avec 96 figures dans le texte. 1892 (*Épuisé*) . . . . 12 fr. »

TOME DEUXIÈME : *Chimie physiologique. — Toxicologie.* 1 vol. in-8° avec 129 figures dans le texte. 1893 (*Épuisé*). . . . . . 12 fr. »

TOME TROISIÈME : *Chloralose. — Sérothérapie. — Tuberculose. — Défenses de l'organisme.* 1 vol. in-8° avec 25 fig. dans le texte. 1895. . 12 fr. »

TOME QUATRIÈME : *Appareil glandulaire. — Nerfs et muscles. — Sérothérapie. — Chloroforme.* 1 vol. in-8° avec 57 fig. dans le texte. 1898. 12 fr.

TOME CINQUIÈME : *Réflexes psychiques. — Zomothérapie. — Thérapeutique de l'épilepsie. — Muscles et nerfs.* 1903 . . . . . . 12 fr.

Recherches expérimentales et cliniques sur la Sensibilité, 1877. (Masson.) 1 vol. in-8°.

Du Suc gastrique chez l'homme et les animaux, 1878. (Germer Baillière et Cie.) 1 vol. in-8° . . . . 4 fr. 50

Des Circonvolutions cérébrales, 1878. (Germer Baillière et Cie.) 1 vol. in-8°. . . . . 5 fr. »

La Circulation du sang (*traduction française de Harvey*), 1880. (Masson.) 1 vol. in-8°.

Physiologie des Muscles et des Nerfs, 1881. (Germer Baillière et Cie.) 1 vol. gr. in-8° . . . . 5 fr. »

L'Homme et l'Intelligence. (Félix Alcan.) 2e édition. 1 vol. gr. in-8° de la *Bibliothèque de philosophie contemporaine* . . . . . 10 fr. »

Essai de Psychologie générale. (Félix Alcan.) 8e édition. 1 vol. in-12 de la *Bibliothèque de philosophie contemporaine* . . . . . 2 fr. 50

La Chaleur animale, 1890. 1 vol. in-8° de la *Bibliothèque scientifique internationale.* (Félix Alcan.) Cartonné à l'anglaise . . . 6 fr. »

Dictionnaire de Physiologie, chaque vol. grand in-4° de 1000 pages. (Félix Alcan.)

TOME I. A — B. . . . . 25 fr.
TOME II. B — C . . . . 25 fr.
TOME III. C . . . . 25 fr.
TOME IV. C — D. . . . . 25 fr.
TOME V. D — F. . . . . 25 fr.
TOME VI. G . . . . 25 fr.
TOME VII. G — H. . . . . 25 fr.
TOME VIII. H . . . . 25 fr.

(Complet en 12 volumes.)

PHYSIOLOGIE

TRAVAUX DU LABORATOIRE

DE

M. CHARLES RICHET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TOME SIXIÈME

ANAPHYLAXIE — ALIMENTATION
TOXICOLOGIE

PARIS

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

ANCIENNE LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1909


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

I

DE L'ANAPHYLAXIE

OU SENSIBILITÉ CROISSANTE DES ORGANISMES A DES DOSES SUCCESSIVES DE POISON

Par M. Charles Richet.

J'ai appelé *anaphylaxie* (*ἀνά, en arrière*, φύλαξις, *protection*) la propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter, au lieu de diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action. On peut, en effet, concevoir, dans les effets successifs d'un poison, trois modalités différentes :

1° Sensibilité égale ;

2° Sensibilité moindre ;

3° Sensibilité plus grande.

Lorsque l'organisme est de moins en moins sensible au poison, on dit qu'il y a immunité ; et on peut appeler *prophylactique* ou *immunisante* l'action des injections antérieures, puisqu'elle a eu pour effet de diminuer la sensibilité organique.

De fait, la plupart des auteurs ont étudié, à cause de son grand intérêt pratique — et peut-être aussi parce qu'elle

est plus fréquente — l'action prophylactique des poisons; et d'innombrables travaux ont été faits sur l'immunité.

Mais quant aux effets anaphylactiques des poisons, je crois avoir été le premier à les étudier, et cependant, au point de vue théorique, comme au point de vue pratique, l'importance du phénomène paraît considérable[1].

I. — EFFETS DU VENIN DES ACTINIES

Si l'on coupe les tentacules des Actinies au ras du corps, on peut séparer l'animal en deux parties; d'une part le pédicule et la cavité gastro-intestinale ; d'autre part les tentacules. La section est facile à faire ; car les Actinies avec

1. Avant la publication de mon travail (P. Portier et Ch. Richet. De l'action anaphylactique de certains venins. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1902, 170-72; et *Trav. du Lab. de Physiologie*, V, 1902, 506-509) on ne trouve dans la science que des documents épars, et des faits isolés, très rares, attribuables à l'anaphylaxie.

Knorr (Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. Marburg, 1895, 18) a vu que les cobayes supportent mal les injections de toxine tétanique, et qu'ils deviennent de plus en plus sensibles; de sorte qu'il a dû renoncer à les vacciner par ces injections réitérées de toxine. Mais il n'a pas insisté sur ce phénomène, d'autant plus que cette même toxine agit comme immunisante chez certains animaux, si elle est anaphylactisante chez d'autres.

En étudiant avec J. Héricourt la sensibilité des chiens aux injections de sérum d'anguille, non seulement nous n'avons pas pu obtenir l'immunisation, mais nous avons vu le contraire de l'immunisation, c'est-à-dire la sensibilité croissante : « A la suite de plusieurs injections, ces animaux (chiens) ont fini par dépérir, devenir étiques, et finalement mourir dans la cachexie. » (Effets lointains des injections de sérum d'anguille, par J. Héricourt et Ch. Richet (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 29 janvier 1898, 137).

Plus tard, Behring et Kitashima (*Berl. Klin. Woch.*, 1901, 157), reprenant les expériences de Knorr, ont retrouvé la sensibilité croissante des cobayes aux injections de toxine tétanique. Ils admettent qu'il y a une hyperesthésie spécifique acquise de certains organes au poison diphtéritique; mais, comme Knorr, ils ont vu là quelque chose de tout à fait particulier à l'organisme du cobaye.

Plus récemment, M. Arthus (Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin; *Bull. de la Soc. de Biol.*, 16 juin 1903, p. 817-821), à la suite de nos expériences d'anaphylaxie par le poison des Actinies, a donné des faits extrêmement intéressants sur la sensibilité croissante du lapin aux injections de sérum de cheval; et il a pu montrer que l'anaphylaxie est probablement un phénomène d'ordre général.

C'est d'ailleurs ce que j'avais indiqué en disant, à propos du venin des Actinies, dont les effets sont si nettement anaphylactiques : « Il est probable que beaucoup de venins, ou de toxines, sont dans ce cas. »

lesquelles j'opérais (*Anemone sulcata*) n'ont pas les tentacules rétractiles. Alors je plaçais ces tentacules dans la glycérine pure, à proportions égales, soit un volume de tentacules pour un volume de glycérine. Dans ces conditions, il n'y a pas de putréfaction, et on peut conserver des solutions intactes pendant assez longtemps.

Mais, dans la masse, il se produit des effets de digestion, et, au bout de cinq ou six jours, une grande partie des éléments constituants des tentacules sont entrés en dissolution dans ce liquide glycériné, formant une masse épaisse, mucilagineuse, de consistance visqueuse.

Pour dissoudre toutes les substances solubles, il faut broyer la masse avec du sable fin bien propre; on obtient alors un liquide plus épais encore, qui, par sa densité et sa consistance épaisse, paraît impossible à filtrer.

Cependant, à force de patience, la filtration n'est pas impossible; car, si l'on place le mélange sur de grands entonnoirs munis d'un bon filtre Chardin, on a à la longue un liquide assez trouble qu'on obtient en quantités notables; et sur le papier filtre se dépose un produit insoluble, noir brunâtre, qui adhère au papier, tandis que la majeure partie du liquide, presque limpide, surnage; on décante ce qui est resté sur l'entonnoir; on l'ajoute au liquide qui a filtré, et on finit par avoir ainsi un liquide épais, extrêmement trouble, qu'on filtre de nouveau deux fois ou trois fois encore, et qui enfin devient tout à fait transparent, surtout si l'on ne prend que les parties qui filtrent les 2e, 3e et 4e jours.

Pour éviter toute altération, il est bon que ces filtrations se fassent dans la glacière, ou tout au moins à basse température.

Ce liquide glycériné est très toxique. Cependant, au fur et à mesure des filtrations, sa toxicité diminue quelque peu. Pour donner une idée de la puissance toxique du liquide primitif, contenant à peu près 50 p. 100 de glycérine, et

50 p. 100 de tentacules actiniques, je mentionnerai l'expérience suivante :

Un chien (*Amphitryon*) de 31 kilogrammes reçoit, le 8 mars 1902, $1^{cc},6$ de liquide (soit $0^{cc},8$ de tentacule), et il meurt le troisième jour. Or, on doit admettre qu'il y a à peine 10 p. 100 d'éléments solides dans le tentacule; de sorte qu'il a suffi de $0^{gr},08$ pour empoisonner 31 kilogrammes de chien, soit la minime quantité, pour 1 kilogramme de chien, de $0^{gr},0025$ de la totalité des substances solides de tentacule.

Mais, avec les liquides bien filtrés, probablement parce que toutes les matières toxiques n'ont pas été dissoutes, la toxicité est moindre, et il faut environ $0^{cc},15$ de l'extrait glycériné (volumes égaux de glycérine et de tentacules) par kilogramme de chien pour déterminer la mort.

Voici les chiffres relatifs à la dose toxique[1] :

Numéro de l'expérience.	Noms des chiens.	Dose de toxine en cc. par kil.	Durée de la survie.	
I	Mascarelle	0,5	10 heures	
II	Lindor	0,4	10 —	
III	Muscadin	0,3	36 —	24 heures.
IV	Toto	0,3	10 —	
V	Polyphème	0,25	4 jours	8 jours.
VI	Enée	0,25	17 —	
VII	Matamore	0,25	4 —	
VIII	Sganarelle	0,24	4 —	
IX	Araminte	0,21	10 —	5 jours.
X	Marton	0,20	3 —	
XI	Polichinelle	0,20	4 —	
XII	Hernani	0,20	2 —	
XIII	Pancrace	0,18	1 —	
XIV	Lycidas	0,18	survit.	
XV	Lubin	0,18	survit.	
XVI	Chrysale	0,16	4 jours.	
XVII	Moutonne	0,16	5 —	

1. L'injection était faite dans la veine saphène tibiale; et, au moment de l'injection, le liquide était dilué dans 10 fois son volume d'eau distillée.

Numéro de l'expérience.	Noms des chiens.	Dose de toxine en cc. par kil.	Durée de la survie.
XVIII	Flipote	0,16	survit.
XIX	Doña Sol	0,15	3 jours.
XX	Don Louis	0,15	4 —
XXI	Circé	0,15	survit.
XXII	Angélique	0,15	—
XXIII	Gubetta	0,15	—
XXIV	Bobino	0,14	6 jours.
XXV	Philaminte	0,14	survit.
XXVI	Gorgibus	0,13	9 jours.
XXVII	Anemonio	0,13	survit.
XXIX	X...	0,125	5 jours.
XXX à XXXVI	Sept chiens	0,12	survivent.
XXXVII	Antiochus	0,12	5 jours.
XXXVIII	Blanchette	0,12	6 —
XXXIX	Géronte	0,10	5 —
XL	Dandin	0,10	8 —
XLI	Bobèche	0,10	17 —
XLII à L	Neuf chiens	0,10	survivent.
LI	Isabelle	0,08	7 jours.
LII	Sottenville	0,08	survit.
LIII à LVIII	Cinq chiens	0,05	survivent.

De ces chiffres se déduisent les moyennes suivantes, centésimales, de mortalité :

Nombre d'expériences.	Doses de toxine.	Mortalité pour 100.	Durée de la survie chez les animaux qui meurent.
II	de 0,5 à 0,3	100	10 heures.
II	0,3	100	1 jour.
VIII	de 0,25 à 0,20	100	6 jours.
XI	de 0,18 à 0,15	55	4 —
XII	de 0,14 à 0,12	36	6 —
XIV	de 0,10 à 0,08	28	9 —
V	0,05	0	

Ces nombreuses expériences nous permettent de déduire des conclusions fermes sur la toxicité de l'extrait glycérique des tentacules actiniens ; et nous pouvons dire, en résumé :

1° Pour des doses supérieures à 0,25, la mort survient en quelques heures, en dix heures au moins, quand la dose n'est pas supérieure à 0,50.

2° Pour des doses dépassant 0,18, et inférieures ou égales à 0,25, la mort est fatale, survenant au bout de deux, trois, quatre ou cinq jours.

3° Pour des doses allant de $0^{cc},125$ à $0^{cc},18$, il y a incertitude : tantôt survie, tantôt mort, en cinq ou six jours.

4° Pour des doses de $0^{cc},12$ et au-dessous, la mort ne survient qu'exceptionnellement et au bout d'une semaine au moins.

Les effets toxiques de ce venin des Actinies sont caractéristiques; ils semblent dus à deux poisons bien distincts, et que j'ai réussi à isoler.

L'un, que j'ai appelé *thalassine*, et que j'ai pu obtenir à l'état de pureté parfaite, sous la forme d'un corps cristallisable (une phénylcarbylamine propionique??), produit des démangeaisons intenses, un prurit violent, et de l'urticaire; mais, même à des doses vingt fois plus fortes que la dose minime ($0^{gr},0005$) qui produit l'urticaire, il n'est pas mortel.

Je n'étudie pas, dans ce mémoire, les effets de la thalassine.

L'autre poison, insoluble dans l'alcool, se coagulant par la chaleur, est une toxo-albumine que j'ai appelé *congestine;* car sa propriété caractéristique est d'amener une congestion intense de tout l'appareil circulatoire intestinal. Ce sont les effets de cette congestine qui déterminent les formes du processus toxique par l'action de l'extrait glycériné.

Trois à quatre minutes après que l'injection a été faite, le chien est pris de vomissements qui deviennent de plus en plus violents, incoercibles, et probablement très douloureux, à cause de la violence des efforts qui sont faits pour l'expulsion du contenu stomacal. Puis la diarrhée survient, avec selles liquides, mêlées à du sang, et ténesme rectal très intense. Dans les intervalles de ces efforts désespérés de défécation, l'animal semble souffrir de coliques très violentes.

Il se retire dans un coin aussi obscur que possible, se couche, sans qu'on puisse le décider à marcher. Parfois la respiration est comme gênée (peut-être par les vives douleurs abdominales). Dans les cas graves, dès le début, il y a des phénomènes nerveux caractérisés par quelques troubles de la démarche, sorte de paraplégie avec contracture. Surtout on note de l'insensibilité. Dans les cas moins graves, la sensibilité est conservée ; mais on observe un état de prostration qui, au bout d'une heure ou deux, si la dose n'a pas été très forte, se dissipe.

Si la dose a été de 0,15 à 0,25, l'animal meurt le deuxième, le troisième ou le quatrième jour, avec un affaiblissement général de plus en plus marqué, dans un état de prostration et de demi-coma, presque d'insensibilité complète. Il ne prend pas de nourriture ; mais la soif est intense. L'urine est rare et albumineuse. La respiration est laborieuse, plutôt lente ; il n'y a pas d'accélération notable du cœur. Le sang est coagulable.

A l'autopsie, des lésions sont caractéristiques ; *toute la muqueuse gastro-intestinale est hémorrhagique*. Souvent il y a du sang liquide dans l'estomac, dans l'intestin, voire même dans la cavité péritonéale. Les *plèvres* sont injectées de sang ; il y a des suffusions sanguines dans le péricarde. La muqueuse intestinale est tapissée par la couche épaisse d'une mucosité jaune, brune, sanguinolente, sorte d'exsudat muqueux, qui, étant raclé avec le dos du scalpel, laisse voir la muqueuse de l'intestin dans un état de congestion extraordinaire.

II. — EFFETS ANAPHYLACTIQUES

Tels sont les effets d'une première injection ; et telles sont les doses toxiques. Mais, si l'animal a reçu précédemment une dose même faible de poison, l'action est toute différente.

Voici un premier tableau qui indiquera bien l'accrois-

sement énorme de l'action toxique (ou anaphylaxie) par l'effet d'injections antécédentes.

Nom du chien	Dose d'actinotoxine antérieurement. injectée.	Temps écoulé entre les deux injections. (en jours).	Dose d'actino-toxine injectée en cc.	Durée de la survie (en heures).
Mathurin . .	0,10	23	0,25	0,75
Épagneul . .	?	15	0,25	2,00
Pierrot . . .	0,08	15	0,16	0,50
Bassette. . .	0,10	32	0,15	6,00
Galatée . . .	0,12	16	0,12	6,00
Chloralosa. .	0,06	14	0,10	1,50
Arlequine. .	0,10 (quatre fois).	?	0,11	4,00
Neptune. . .	0,10	22	0,10	0,40
Diane. . . .	?	18	0,08	1,50
Fracasse . .	deux fois injecté.	74	0,15	2,50
Angélique. .	trois fois injectée.	72	0,15	6,00
		Moyenne.	**0,15**	**2,75**

Ainsi la différence est éclatante entre la sensibilité des chiens ayant reçu une injection antérieure, et la sensibilité des chiens normaux.

A une dose faible, les animaux meurent en quelques heures, alors que cette même dose, injectée à un animal non injecté précédemment, est à peu près inoffensive.

Je prendrai notamment pour exemple le chien *Neptune*, gros mâtin, à poil ras, très vigoureux, qui, après avoir reçu, 22 jours auparavant, la dose de 0,10 qui ne l'avait presque pas rendu malade, reçoit du même liquide la même dose de 0,10. Alors aussitôt, quelques secondes après que l'injection a été terminée, il est extrêmement malade : la respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie, et il meurt en vingt-cinq minutes.

Or, chez des chiens non injectés antérieurement, des doses dix fois plus fortes, 1 centimètre cube par kilogramme, ne tuent pas les animaux avec cette même rapidité.

On ne peut assurément invoquer l'état défectueux de santé, au moins apparent, de l'animal. Car ces chiens anaphylactisés paraissent dans un état excellent. Leur poids a augmenté (après avoir baissé pendant la première semaine). Ils sont vifs, gais, le poil luisant, et on ne les distinguerait en rien des autres chiens normaux, non injectés.

On ne peut pas invoquer le fait de la non-élimination du poison; de sorte qu'il y aurait une action cumulative; car, même en faisant la somme des quantités injectées, et en supposant, ce qui est absurde, qu'en 22 jours ou 15 jours, il n'y a pas eu une seule parcelle de la toxine qui ait été éliminée, on ne peut pas expliquer ces effets foudroyants, intenses, que détermine l'injection de toxine chez des animaux sensibilisés.

Ainsi la chienne *Chloralosa*, qui n'avait reçu que 0,06, reçoit, 14 jours après, la dose de 0,10, et elle meurt en une heure et demie. Or, les chiens qui reçoivent en une seule fois 0,16 ne meurent que tardivement, et quelquefois même survivent. Je n'ai jamais vu de mort déterminée en deux ou trois heures, chez des chiens intacts, par des doses d'actinotoxine inférieures à 1,5 (par kilogramme).

L'hypothèse d'une rétention de la toxine avec accumulation dans l'organisme est d'autant plus improbable que, même au bout d'un très long temps, l'anaphylaxie se produit encore. Pour diverses raisons, et surtout parce que je n'emploie plus l'extrait glycérique, mais la congestine pure, qui donne des résultats un peu différents, je n'ai pas fait beaucoup d'expériences sur des chiens ayant reçu la première injection plus de trois mois et demi auparavant. Mais, même au bout de trois mois et demi, il y a encore anaphylaxie.

Le 26 mai, on injecte cinq chiens à la dose de 0,22. (Par suite d'une lente altération, l'extrait glycérique est moins actif, et la dose toxique différente de la dose toxique du liquide normal.) Quatre chiens neufs sont, le pre-

mier jour, à peine malades. Mais *Pierrette*, injectée cent cinq jours auparavant, et dont l'état de santé est florissant, est tout de suite extrêmement malade. Pendant la durée même de l'injection, elle fait des efforts de vomissement. Détachée, elle tombe sur le flanc, paraplégique. La respiration est anxieuse, et, au bout de quinze minutes à peine, s'arrête. Le cœur bat mal. On fait la respiration artificielle par compression de thorax; mais le cœur cesse de battre. La mort est survenue en moins de vingt-cinq minutes (un peu plus de vingt minutes) après le début de l'injection.

A l'autopsie, il n'y a pas de caillots dans le cœur; mais une suffusion sanguine considérable sous-endocardique dans le ventricule gauche. Rien au ventricule droit. L'estomac est rouge, violacé, avec une congestion intense. Le péritoine est hémorrhagié. Il n'y a rien au cerveau.

Voici la marche des poids de l'animal, marche qui indique qu'il était dans un excellent état de santé au 26 mai :

	Kilog.	
Le 16 janvier. . . .	12	(Première injection de 0,05).
27 —	11,2	
10 février	11,3	(Seconde injection de 0,11).
21 —	10,6	
23 mars.	13,0	
26 mai	16,0	

Sur les quatre autres chiens injectés avec la même solution et à la même dose, trois survivent; un quatrième ne meurt que le septième jour.

Une autre expérience, qui devra être répétée, semble prouver que, même au bout d'une année, l'anaphylaxie existe encore.

Le 12 février 1902, *Lubin*, chien loulou noir, reçoit 0,18 de toxine.

	Kilog.	
12 février	7,3	
13 —	7,3	
18 —	7,0	
22 —	6,5	
4 mars.	7,4	
9 mai.	7,2	(Seconde injection de 0,14).
16 —	7,0	
28 —	7,8	

Le 28 février 1903, il pèse 8 kilogrammes et l'état de santé est excellent. Alors on lui injecte 0gr,06 par kilogramme de congestine (partie active du venin des actinies). Il meurt en quinze minutes, avec asphyxie, vomissements, diarrhée sanguinolente. Le même jour un autre chien de même poids reçoit la même dose de congestine, et meurt en quatre heures et demie.

Dans ce cas évidemment, la dose était trop forte, et pour *Lubin* et pour le chien témoin; mais, c'en est assez cependant pour prouver que, même au bout de neuf mois, il y a encore de l'anaphylaxie. Je poursuis en ce moment des expériences dans ce sens, afin de juger quel est le maximum de cette durée. J'ai lieu de croire qu'elle est beaucoup plus considérable qu'on ne serait tenté d'abord de le supposer.

Plus récemment, j'ai fait l'expérience suivante. Cinq chiens reçoivent des doses variables de congestine.

(Le 24 novembre 1903.)	Massillonne. .	0,032
	Mérovée . . .	0,032
	Chilpéric. . .	0,042
	Dagobert. . .	0,042
	Chapelaine . .	0,047

Les deux chiens anaphylactisés, *Massillonne* et *Chapelaine*, sont tout de suite extrêmement malades. Les trois autres chiens ont des vomissements, quelques défécations, mais ne paraissent pas dans un état grave. *Mérovée* meurt cependant au bout de cinq jours. *Chilpéric* et *Dagobert* survivent. Quant à *Massillonne* et *Chapelaine*, elles meurent

quelques heures après l'injection. Or, *Chapelaine* avait reçu l'injection anaphylactisante le 24 juin, et *Massillonne* vers le 11 juin ; ce qui montre à quel point se prolongent les effets de l'anaphylaxie. — Elles n'étaient malades ni l'une ni l'autre. Le poids de *Massillonne* avait monté de $5^{kgr},5$ à $6^{kgr},5$ au 24 novembre ; le poids de *Chapelaine*, de 5 kilogrammes à 5 kilogrammes n'avait pas changé,

Non seulement au bout d'un long temps l'anaphylaxie n'a pas disparu ; mais encore un certain temps est nécessaire pour qu'elle apparaisse ; car, si l'on fait la seconde injection deux ou trois jours après la première, on n'observe pas d'effet de toxicité augmentée, et les chiens se comportent comme des chiens normaux. Souvent j'ai injecté à des chiens des doses de 0,12 quelques jours après une première injection de 0,12, et je n'ai pas observé d'accidents.

A vrai dire, je ne saurais préciser encore à quel moment l'anaphylaxie est à son maximum. C'est un point que je me propose d'étudier avec plus de détails lorsque j'aurai réussi à préparer à l'état sec l'élément actif du poison, ou *congestine*, débarrassé de son antitoxine, ou *thalassine*[1].

III. — DES EFFETS ANTITOXIQUES PARALLÈLES AUX EFFETS ANAPHYLACTIQUES

Ce qui complique singulièrement le problème, c'est que la puissance anaphylactique du venin des Actinies est associée à une autre action antagoniste qui produit l'immunité.

On a donc dans le même liquide deux effets tout opposés, dus probablement, ainsi que je le dirai tout à l'heure, à deux substances distinctes. Il y a immunité de l'animal d'une part, et d'autre part sensibilité plus grande ; *prophylaxie* et *anaphylaxie* tout à la fois.

1. Voyez sur les détails de préparation, que je ne puis pas aborder ici, les mémoires présentés à la *Société de Biologie de Paris*, ainsi que divers mémoires qu'on trouvera plus loin dans ce volume.

Ce qui frappe d'abord dans les effets anaphylactiques, c'est leur soudaineté. A peine l'injection est-elle terminée, comme nous l'avons vu pour *Neptune* et *Pierrette*, les accidents éclatent, formidables, irrésistibles.

Le 29 avril, on injecte à 4 chiens les doses suivantes :

Fracasse.	0,15	anaphylactisé au 74e jour.
Angélique	0,15	— au 72e —
Hernani	0,20	chien témoin.
Doña Sol.	0,15	—

Hernani et *Doña Sol* sont à peine malades. *Hernani* est un peu engourdi et endormi. *Doña Sol* a des démangeaisons modérées et une soif vive; elle est à peine malade.

Au contraire, tout de suite après l'injection, *Fracasse* et *Angélique* sont mourants. *Fracasse*, une minute après l'injection, a des vomissements intenses. La respiration est difficile, anhélante, mêlée d'écume. Il s'étend sur le flanc, immobile et insensible, sans réactions, ni réflexes. Il urine sous lui, et paraît mourant. Un quart d'heure après l'injection, il se relève pour déféquer des matières liquides, muqueuses, sanguinolentes, avec un ténesme rectal intense. Il meurt trois heures et demie après l'injection.

Pour *Angélique*, les symptômes sont les mêmes que pour *Fracasse*, aussi immédiats et aussi intenses. Une demi-heure après l'injection, elle est mourante, sur le flanc, avec des tremblements demi-convulsifs et une diarrhée sanguinolente profuse; ténesme rectal intense. Elle meurt dans la nuit, et n'a probablement survécu que quelques heures.

Les doses de 0,20 (pour *Hernani*) et 0,15 (pour *Doña Sol*) ont été cependant mortelles pour ces deux animaux; mais la mort n'est survenue que tardivement, de sorte que ce qui caractérise surtout l'anaphylaxie, c'est la soudaineté et la violence des accidents, plus que la diminution de la dose mortelle. Le 30 avril, *Doña Sol* paraît bien portante. Son poids, de 5kgr,4 le 24 avril, est de 5 kilogrammes

le 1er mai; elle ne paraît pas trop malade; elle meurt le 4 mai. Quant à *Hernani*, qui avait reçu une dose plus forte que *Fracasse* et *Angélique*, le 30 avril, il est un peu engourdi, comme fatigué, mais ne paraît pas malade. Le 1er mai cependant, il est assez malade, titubant, ne mangeant plus, ayant une soif très vive (T=37°,5). Le 2 mai, il est mourant, inerte, et il meurt dans la nuit du 2 au 3 mai.

L'expérience la plus caractéristique est la suivante. Le 21 mars 1902, on injecte quatre chiens, dont deux témoins et deux injectés antérieurement.

Gorgibus, chien témoin	0,13
Don Luis, —	0,15
Arlequine, injectée 4 fois.	0,11
Colombine —	0,14

Immédiatement après l'injection, *Arlequine* et *Colombine* sont extrêmement malades, et de la même manière. Elles sont couchées par terre, ne se relevant que pour défécations sanglantes, avec ténesme rectal intense, et vomissements réitérés. Au contraire, *Gorjibus* et *Don Luis* sont à peine malades. *Gorgibus* n'a que des démangeaisons sans vomissements. *Don Luis*, après une courte période de vomissements alimentaires, paraît tranquille et nullement malade. Mais, malgré cette apparente immunité, *Don Luis* et *Gorgibus* meurent les jours suivants (*Don Luis* le quatrième jour; *Gorgibus* le neuvième jour). Quant à *Arlequine* et à *Colombine*, *Arlequine* meurt au bout de quatre heures; mais *Colombine* survit.

Voici encore un autre cas dans lequel il y a eu à la fois anaphylaxie et prophylaxie :

Deux chiens, *Argante* et *Anemonio*, ont reçu des injections antérieures, non pas tout à fait de l'extrait glycérique, mais d'un virus actinique un peu diversement préparé; (*Argante*, 67 jours auparavant; *Anemonio*, 58 jours aupara-

vant). Ils reçoivent les mêmes doses 0,15 du même liquide qui a été injecté à *Fracasse* et *Angélique*, *Doña Sol* et *Hernani;* mais le 30 avril au lieu du 29 avril. Ils sont tout de suite malades. *Argante*, immédiatement après l'injection, est comme foudroyé. Insensibilité presque complète. Il tombe sur le flanc. Défécation, diarrhée, ténesme. Il n'a pas la force de se traîner, et va sous lui. L'urine, les vomissements et la défécation se mélangent. Dix minutes après l'injection, il est mourant. Cependant, il se relève en titubant, dans une attitude de demi-hypnose et de demi-contracture. Le lendemain, il est à peine malade (30 avril, 13^{kgr},5 — 2 mai, 12^{kgr},8 — 6 mai, 12^{kgr},2 — 15 mai, 13 kilogr.) ; finalement il survit. *Anemonio* est presque aussi malade qu'*Argante*. Il tombe sur le flanc, immédiatement après l'injection. Respiration anhélante, difficile. Mais il survit.

Ainsi, voici deux chiens dont l'état a été de suite absolument grave, mais qui se sont remis, alors que *Doña Sol* et *Hernani*, qui avaient reçu la même dose et qui n'étaient presque pas malades, sont morts. *Argante* et *Anemonio* étaient *anaphylactisés*, ce qui est évident par l'intensité et la soudaineté des accidents immédiats ; mais ils étaient aussi *prophylactisés*, comme cela apparaît par leur survie.

Avant de tenter l'explication de ces faits, d'apparence paradoxale, je dois mentionner une autre expérience, dans laquelle il est prouvé que des doses différentes ont une même action anaphylactique, mais n'ont pas la même action prophylactique.

Le 15 mai, on injecte à trois chiens témoins[1] 0,15 d'actinotoxine pour chacun, et 0,15 aussi à deux chiens : *Caro*, ayant reçu antérieurement le 30 avril 0,15 d'actinotoxine, et *Bassette*, ayant reçu le 15 avril 0,10 d'actinotoxine. *Caro* et *Bassette* sont tout de suite très malades, tandis que les

1. Deux de ces chiens témoins avaient antérieurement reçu en injection un liquide organique, que nous savons maintenant être inactif (corps des *Velella :* c'étaient *Loustica* et *Jaunet*.

trois autres, sauf quelques vomissements, paraissent indemnes. *Caro* tombe sur le flanc, vomit, est presque insensible, et ne peut se relever. *Bassette* est encore plus malade; elle est mourante, respirant à peine, si bien qu'on peut la croire morte. Cependant, un quart d'heure après l'injection, elle se relève avec diarrhée profuse, sanguinolente, et ténesme rectal. Elle meurt dans la nuit. Au contraire, *Caro* survit; et on peut se demander si, après ces effets anaphylactiques éclatants, la survie ne serait pas due à ce que la dose antérieure d'actinotoxine a été plus forte pour lui que pour *Bassette*. Peut-être est-ce aussi dû à un intervalle de temps moins considérable; trente jours d'anaphylaxie pour *Bassette*, et quinze jours pour *Caro*.

IV. — CONCLUSIONS ET THÉORIE

Il n'est pas difficile d'expliquer le double effet, anaphylactique et prophylactique, de la toxine actinienne, si l'on suppose que les tentacules des Actinies cèdent à la glycérine deux poisons différents; l'un anaphylactique, l'autre prophylactique.

J'ai été assez heureux pour séparer ces deux poisons et reconnaître à l'un et à l'autre des propriétés chimiques et physiologiques très différentes. Les physiologistes auraient probablement, bien avant moi, réussi à faire cette même séparation pour les autres virus et venins, s'ils avaient eu à leur disposition des quantités suffisantes; mais je ne sache pas qu'on ait eu 40 kilogrammes d'un venin (dans la glycérine) assez actif pour tuer un chien à la dose de $0^{cc},05$ par kilogramme. Aussi suis-je convaincu que, jusqu'à présent, on ne possède pas de produit plus avantageux que le virus des Actinies pour faire l'étude méthodique des venins.

Les deux substances qui s'y trouvent (parmi plusieurs autres que je n'ai pas réussi à isoler) sont la *thalassine* et la *congestine*.

La *thalassine*, que j'ai pu extraire cristallisée, est une amine complexe, soluble dans l'alcool à 60 p. 100; insoluble dans l'alcool absolu, résistant à l'ébullition, assez peu toxique, mais provoquant, à la très faible dose de 0,0003 par kilogramme des démangeaisons intenses, quelquefois même, chez certains chiens sensibles, elle agit à la dose de 0,0001 par kilogramme. Elle est *prophylactique*, c'est-à-dire qu'elle confère aux animaux une immunité relative. Elle contient 10 p. 100 d'azote.

La *congestine*, insoluble dans l'alcool à 50 p. 100, est détruite par la chaleur. C'est une albumine qui a les réactions des albumines (16 p. 100 d'azote). Injectée à des chiens, elle tue à la dose de 0,001 (environ) par kilogramme et provoque des congestions intenses de tout l'appareil vasculaire intestinal. C'est très probablement la substance qui produit l'anaphylaxie.

Nous avons donc dans le virus des Actinies à la fois la toxine (c'est-à-dire la *congestine*) et l'antitoxine (c'est-à-dire la *thalassine*.

Il est inutile, semble-t-il, d'insister sur l'importance de ce fait, car jusqu'à présent on n'avait pas pu obtenir d'antitoxine cristallisée; et, malgré tous les travaux faits sur les propriétés des antitoxines, il est permis de dire qu'on n'en avait jamais vu encore.

Peut-être alors, quand on aura chimiquement séparé la toxine de l'antitoxine, pourra-t-on constater dans toutes les toxines des effets nettement anaphylactiques; car, tant que l'antitoxine est mélangée à la toxine, c'est un mélange de deux actions antagonistes qu'on observe.

Quant à l'explication de l'anaphylaxie, elle n'est probablement pas simple. Pour le moment, nous devons nous borner à en constater les modalités, sans oser en donner une explication satisfaisante. Deux mois ou trois mois après l'injection d'un virus, l'organisme est devenu sans défense. L'injection antérieure a modifié les cellules nerveuses de telle

sorte qu'elles ne peuvent plus résister à l'action de ce même poison, précédemment presque inoffensif. Comment cette sensibilité est-elle survenue ? Est-ce par la destruction d'une antitoxine naturelle existant à l'état normal dans la cellule? Est-ce par la production de substances qui forment avec la toxine des combinaisons très toxiques ? Est-ce, comme cela est plus vraisemblable, par un autre mécanisme encore inconnu? Voilà ce que nous ne savons pas.

Il est inutile d'essayer l'explication par une néphrite; d'abord parce que les animaux anaphylactisés n'ont pas d'albumine dans l'urine ; ensuite parce que la soudaineté des accidents est telle — survenant quelques secondes après l'injection — que la non-élimination par les reins n'explique pas du tout pourquoi en quelques minutes le système nerveux a été si profondément intoxiqué.

A vrai dire, quoique l'anaphylaxie soit un phénomène nouveau qui n'avait pas encore été dénommé ni décrit, il faut sans doute la rattacher à un fait très connu, en tous ses détails, à savoir l'étrange propriété de la tuberculine, qui, injectée à des animaux sains, est sans effet, alors qu'elle tue rapidement les animaux tuberculeux. En réalité, les animaux tuberculeux sont anaphylactisés contre la tuberculine.

Il y avait donc lieu de mettre bien en relief cette propriété des venins d'exalter la sensibilité organique, quel que soit le mécanisme de cette sensibilité accrue.

II

ACTION

DU

SULFURE DE CALCIUM PHOSPHORESCENT

SUR LA FERMENTATION LACTIQUE

Par MM. P. Lassablière et Charles Richet.

I. — TECHNIQUE

A. — Pour apprécier l'action des substances phosphorescentes sur la fermentation lactique, le sulfure de calcium phosphorescent fut choisi, qui, même à la lumière diffuse du jour, s'insole suffisamment pour devenir très phosphorescent à l'obscurité.

a. Pour les premières expériences, on recouvrait la paroi des flacons, où du lait était mis à fermenter, d'un vernis contenant du sulfure de calcium phosphorescent. On comparait les laits entourés de sulfure de calcium à des laits placés dans des tubes de même calibre, mais non phosphorescents. Mais, comme les conditions de rayonnement et par conséquent de température n'étaient pas tout à fait les mêmes, cette méthode fut abandonnée.

b. Plus tard, le sulfure de calcium fut disséminé sur de l'ouate qu'on introduisait dans des ballons de 100 cc. que l'on bouchait pour éviter tout dégagement de vapeurs. Les flacons étaient placés dans des verres de 250 cc. contenant 50 cc. de lait. Comparativement, d'autres ballons contenant de l'ouate sans sulfure de calcium étaient placés en nombre égal dans un même nombre de vases contenant aussi 50 cc. du même lait.

c. Afin, de pouvoir donner, tout en réduisant la quantité de lait employé, une plus grande surface de contact entre le sulfure de calcium et le liquide, les ballons ont été remplacés par des tubes de verre, cylindriques, de 20 millim. de diamètre, sur 25 cm. de longueur, dont l'extrémité supérieure, très effilée, était fermée à la lampe. D'autres tubes identiques, mais ne contenant que de l'ouate sans sulfure, furent pris comparativement comme témoins. Les uns et les autres tubes scellés, phosphorescents et non phosphorescents, étaient plongés dans d'autres tubes cylindriques, contenant le lait. Le diamètre de ces derniers tubes était légèrement plus grand, de sorte qu'il permettait à peine l'introduction des tubes scellés dans leur intérieur. Le lait s'élevait donc en couche très mince entre le tube intérieur scellé et le tube extérieur et recevait ainsi l'action d'un très grand nombre de rayons phosphorescents et autres. D'autre part, la comparaison entre les différents laits était légitime, puisque la seule différence entre ces laits, ensemencés de la même manière et soumis à la même température, consistait en ce que les uns étaient en contact avec des tubes de verre et l'ouate simple, les autres avec des tubes de verre et de l'ouate où du sulfure de calcium phosphorescent était disséminé.

d. Ajoutons que, sur le conseil de M. Hanriot, de la paraffine fut employée dans laquelle du sulfure de calcium fut mélangé. Des tubes étaient recouverts, les uns de paraffine simple, les autres de paraffine rendue phosphorescente

par le sulfure de calcium. Toutes ces méthodes ont conduit à des résultats identiques, qui seront mentionnés au cours de ce travail.

B. — Le mode d'emploi du lait mis à fermenter a nécessité aussi bien des modifications. Il est tant de facteurs qui agissent sur la fermentation lactique que, pour arriver à des résultats précis, il a fallu contrôler successivement les influences multiples qui peuvent fausser les faits ou conduire à des conclusions erronées. C'est en procédant par élimination que des contradictions apparentes ont pu être expliquées et réfutées. Aussi faut-il insister sur cette partie fondamentale de notre technique.

Au cours de nos recherches, nous avons été amenés à nous servir tantôt de lait ordinaire, tantôt de lait ou petit-lait stérilisé et ensemencé avec du ferment lactique pur.

a. Le *lait ordinaire* non stérilisé contient toujours des germes et des ferments. Mais pour le but qu'on se propose, la pureté du ferment lactique n'est pas indispensable, car dans une masse de lait de même provenance, bien mélangée, toutes les parties sont homogènes et, pour un même volume, contiennent les mêmes qualités de germes, quel qu'en soit le nombre.

b. Cependant, si l'on veut pouvoir comparer entre elles les expériences effectuées à des jours différents avec des laits évidemment différents, il est plus rationnel de se servir de *lait stérilisé* et d'ensemencer avec un ferment pur ce lait stérilisé.

La stérilisation du lait ne doit pas être faite à une trop haute température; car, si l'on dépasse 108°, quoique ce lait reste parfaitement blanc, dans le virage par la phtaléine avec la potasse, il prend une teinte légèrement ambrée qui gêne quelque peu la précision du dosage. D'ailleurs, si la stérilisation à 108° n'est pas absolue pour conserver des laits intacts pendant plusieurs mois, elle est absolument suffisante pour quelques heures, surtout parce qu'on introduit ensuite

dans la liqueur une telle quantité de germes vivants, qui se mettent aussitôt à proliférer, que la persistance de quelques rares germes, atténués et lents à évoluer, est sans aucune influence.

Pour la même raison, les laits stérilisés n'étaient pas recouverts d'ouate; car, si l'on permet ainsi l'abord de quelques germes de l'air, l'inconvénient est moindre que celui d'avoir des tampons d'ouate qui deviennent humides, altèrent la rigueur du dosage, même si l'on recourt à des petites manœuvres d'expression qui entraînent toujours la perte de quelques gouttes de lait. En somme, les germes qui tombent dans les laits ainsi stérilisés et placés tout de suite dans l'étuve sont en proportions infimes et négligeables par rapport aux germes qu'on introduit en ensemençant la liqueur.

c. Enfin dans les derniers temps, nous nous sommes servis exclusivement de *petit-lait* obtenu par l'addition de quelques gouttes de présure à du lait porté à une température de 45°. Le petit-lait ainsi obtenu était filtré, puis porté à 110° à l'autoclave. Il était un milieu incomparablement moins nutritif que le lait, mais il avait l'avantage de permettre des dosages plus faciles, et, si les différences étaient moins considérables, elles étaient plus précises.

d. L'*ensemencement* a été fait avec un ferment lactique très actif, obligeamment adressé par M. Metchnikoff. Ce ferment était ensemencé, la veille, dans un mélange à parties égales de lait et d'eau distillée. On portait le tout à l'étuve et le ferment poussait ainsi à une température que nous avons variée au cours de notre travail. La température la meilleure pour nos expériences a été reconnue se trouver aux environs de 42°.

Au bout de 12 heures, le liquide décanté et grossièrement filtré était mélangé dans des proportions variables au lait stérilisé.

La quantité de semence par rapport au lait employé a été l'objet de longues hésitations et de tâtonnements minu-

tieux. En réalité elle dépend de sa nature et des conditions de culture du lait lui-même.

Si, avant de s'en servir, on dilue la semence dans son poids égal d'eau distillée, comme nous l'avons fait, il est évident que la quantité employée devra être double.

De même, suivant sa puissance de prolifération et suivant qu'on l'aura affaibli ou excité par des manœuvres particulières, on devra en employer plus ou moins. Enfin, puisque le milieu, lait ou petit-lait, dans lequel elle est cultivée est plus ou moins nutritif, il en faudra une quantité plus ou moins grande, au moment de l'ensemencement.

En réalité, en employant 1 volume de semence pure et filtrée sur papier *Chardin*, pour 2 volumes de lait stérilisé, on se place dans les conditions les plus favorables pour apprécier des différences dans la fermentation des laits soumis à l'examen.

Mais plus encore que sa quantité, la nature de la semence joue un rôle considérable pour l'appréciation des modifications exercées par le sulfure de calcium phosphorescent. On peut dire que d'elle dépend le succès de l'expérience. En effet, comme l'action qu'exerce le sulfure de calcium sur la fermentation lactique est relativement faible, si le ferment est doué d'une résistance trop active, l'influence qu'il subit de la part du sulfure de calcium échappe à tout examen ou est complètement différente de celle qu'il éprouve quand, au contraire, il est malade. Nous nous étendrons, plus loin, sur l'importance de cette donnée vis-à-vis de la valeur des résultats obtenus; pour le moment, nous devons seulement indiquer par quelles manœuvres on agit sur la vitalité du ferment.

Il faut, en effet, atténuer sa virulence et le rendre malade pour lui permettre de se laisser influencer par l'action du sulfure de calcium. Pour cela, il faut le chauffer pendant une certaine durée et à une certaine température que des tâtonnements multiples ont permis de préciser. La semence

filtrée grossièrement est portée dans un bain-marie de volume égal (2 litres) et de température constante (100°). Elle est maintenue jusqu'à ce que sa température, mesurée avec un thermomètre très sensible, marque 50°. A partir de ce moment, on note le temps, et on laisse la température s'élever de 57 à 59° pendant une durée qui ne doit pas excéder 90″. Immédiatement après, on refroidit la semence ainsi chauffée. Pendant toute cette série de manœuvres, on doit agiter constamment le ballon, pour que toutes les parties du liquide qu'il renferme soient également atteintes par le chauffage ou le refroidissement. C'est de l'homogénéité de toutes ces parties que dépend la valeur des différences observées dans les dosages.

e. La nature et la quantité de la semence étant ainsi définitivement établies, on procède à la *répartition* du lait ensemencé dans les tubes cylindriques extérieurs dont nous avons déjà parlé plus haut. Chaque tube reçoit ainsi 30 cc. du liquide mesuré dans une burette graduée en dixièmes de centimètre cube, puis tous sont divisés en 2 lots d'un nombre égal. Dans le premier lot, on introduit les tubes avec sulfure de calcium, précédemment insolés et phosphorescents, dans le second les témoins contenant de l'ouate pure; cette division en 2 lots se fait quand le remplissage des tubes est terminé, et elle se fait au hasard, pour éviter toute cause d'erreur systématique.

f. Ces préparatifs terminés, on porte le tout à l'étuve en notant la température de cette étuve et l'heure à laquelle elle reçoit les laits ensemencés.

De toutes les conditions qui agissent sur la fermentation lactique, une des plus importantes encore est celle de la *température* de l'étuve, dans laquelle elle se développe. Il y a une nécessité absolue à faire fermenter tous les laits sur lesquels on opère à une température aussi constante que possible. La difficulté ne serait pas grande, si, pour faire, plus tard, les dosages, il n'était pas besoin d'ouvrir à maintes

reprises la porte de l'étuve, ce qui introduit dans l'étuve, si bien réglée qu'elle soit par avance, une grande quantité d'air froid. Alors en effet les différents tubes mis à fermenter, selon qu'ils sont placés à tel ou tel endroit de l'étuve, sont plus ou moins refroidis, ce qui entraîne des différences non négligeables dans la température de ces différents liquides. Pour y remédier, sinon complètement, du moins en partie, on place les laits qui fermentent dans des conserves remplies d'eau, et chacune de ces conserves est elle-même plongée dans de l'eau contenue dans un très vaste cristallisoir. C'est la température de l'eau de ce cristallisoir qui indique la vraie température à laquelle le lait a fermenté, car avec les autres moyens d'appréciation thermique, on n'a que des renseignements très imparfaits. La température de l'air de l'étuve et surtout la température d'un liquide contenu dans un flacon fermé, à laquelle on recourt ordinairement, ne donnent ici que des chiffres faux, par suite soit du refroidissement de l'air, soit, selon les cas, du refroidissement des liquides par évaporation. On évitera l'évaporation trop rapide de l'eau du cristallisoir et des conserves en la faisant surnager d'une petite couche d'huile.

Encore faudra-t-il, quand il s'agit d'un dosage comparatif, ne prendre, pour les comparer entre eux, que les laits placés dans la même conserve et par conséquent soumis à la même température très exactement ; les deux masses d'eau, celle du cristallisoir et celle de la conserve, ayant pour effet d'amortir les oscillations thermiques du milieu, conséquence nécessaire des fréquentes ouvertures de l'étuve. Évidemment aussi, les tubes doivent être presque complètement immergés dans l'eau.

Malgré toutes ces précautions, on n'arrive jamais à avoir un niveau thermique absolument constant. Mais au moins les laits dont on fait le dosage sont-ils toujours, à très faibles variations près, comparables entre eux, au point de vue thermique.

C. — Le dosage lui-même peut commencer à être partiellement effectué au bout de deux heures d'étuve dans les conditions ordinaires précédemment indiquées. On le poursuit d'heure en heure, mais il appartient à l'opérateur d'allonger ou de diminuer cet intervalle suivant les résultats obtenus.

a. La liqueur servant au titrage ne doit être ni trop concentrée, ni trop diluée. Avec une *solution de* KOH à 1 gramme p. 100, on peut être à peu près sûr d'un dixième de centimètre cube, ce qui représente un milligramme de KOH. La potasse doit être autant que possible mise à l'abri de l'air, car le passage au rose devient moins facile à saisir quand il y a des carbonates alcalins. Donc, au lieu de la verser directement dans la burette graduée, on devra l'y faire passer par une poire en caoutchouc qui comprime l'air du récipient où est contenue la solution de potasse.

b. Avant de pratiquer le dosage, les laits fermentés recevront chacun la même quantité, et plutôt en grand excès, de *phénophtaléine*, soit pour 50 cc. de lait, environ 1 cc. d'une solution alcoolique à 5 p. 100.

c. Par suite des phénomènes de dissociation propres à tous les sels organiques (des lactates et des butyrates notamment), le *passage au rose* n'est pas instantané, et il y a, depuis le moment où apparaît une légère teinte, jusqu'au moment où la teinte apparaît nettement rose, une phase de transition, qui, suivant la quantité des acides libres, est de $0^{cc},1$ ou $0^{cc},2$, ou même $0^{cc},4$ et $0^{cc},5$ de la solution potassique pour 50 cc. de lait.

Il a paru avantageux de prendre la moyenne de deux chiffres : le premier, c'est le moment où la teinte rose apparaît, assez nettement pour qu'on ne doute pas de la coloration quand on regarde de près ; et le second, c'est quand la teinte est tellement franche qu'on peut la voir de loin et qu'il n'y a plus d'hésitation, même pour un témoin placé à distance. Cet écart est suivant les cas (avec 50 cc. de liqueur à doser) de 1 à 5 dixièmes de centimètre cube.

d. Le lait doit être dosé avant sa coagulation. Une fois coagulé, il est en grumeaux qui sont difficilement désagrégés par l'agitation. Toutefois, quand la coagulation est encore récente, et que la caséine ne s'est pas séparée en gros flocons de sérum lacté, le dosage peut être encore très exact. Mais, avec les laits coagulés depuis quelques heures, le chiffre qu'on trouve dépend en bonne partie de l'agitation à laquelle on soumet le liquide. Parfois même, au bout de cinq à dix minutes d'agitation, l'équilibre n'est pas encore obtenu. On peut donc, en agitant plus ou moins, trouver le chiffre qu'on veut, ce qui est impossible avec du lait non coagulé, ou coagulé depuis quelques instants.

e. Il ne faut pas savoir sur quelle liqueur on opère, car on est alors, dans le titrage, tenté de se conformer à telle ou telle opinion préconçue, ou de lutter contre elle, ce qui est également mauvais pour une analyse rigoureuse. Pour éviter cet inconvénient, il faut opérer avec le secours d'un aide qui a repéré les laits que l'opérateur titre sans que celui-ci puisse alors savoir s'il a devant lui ceux qui ont été soumis ou non à l'influence du sulfure de calcium.

f. Quand on fait plusieurs dosages comparatifs, il faut les faire rapidement, car, à un certain niveau de fermentation, les progrès en acidité sont assez rapides pour qu'on trouve des changements notables à quelques minutes d'intervalle.

II. — ACTION DU SULFURE DE CALCIUM SUR LA FERMENTATION LACTIQUE

Les détails préliminaires de technique étant exposés, on doit se demander, avant de rapporter les résultats obtenus, si ces résultats peuvent être acceptés; en d'autres termes, la méthode exposée précédemment est-elle recevable? Et tout d'abord, on peut admettre comme *postulatum* que l'activité du lait, mesurée par la potasse, donnera la mesure

de l'activité du ferment lactique. Il n'est pas utile, pour le moment, d'entrer dans une discussion sur la nature même de cette action. Est-ce sur la transformation du lactose en acide lactique? Est-ce sur la croissance du ferment lactique? Peu importe quant à présent. Il s'agit seulement de prouver que le sulfure de calcium phosphorescent exerce une action sur l'acidité du lait fermenté et par conséquent sur la fermentation lactique. On doit aussi, avant tout exposé de chiffres, juger une fois pour toutes de la valeur qu'on peut leur accorder, autrement dit : les différences observées, même lorsqu'elles sont minimes, sont-elles le fruit de circonstances toutes fortuites? La méthode est-elle précise?

L'expérience le prouve surabondamment.

Ainsi, dans un cas, cinq flacons de lait contenant chacun 50 cc. ont donné, après trois heures de fermentation à 40°, les chiffres suivants de neutralisation par la potasse. (Tous nos chiffres se rapportent toujours à une solution de potasse à 1 p. 100 :)

3,7	3,8	3,7	3,7	3,8

et dans un autre cas, après 10 heures de fermentation, on a eu :

12,3	12,4	12,3	12,3

Dans un autre encore, pour douze dosages successifs du même lait, on trouve :

	2,9	2,8	2,9	2,9	2.9
2,95	2,9	2,8	2,85	2,9	2,9

D'ailleurs, on le verra plus loin, quand l'action du sulfure de calcium a été nulle sur les laits fermentés, ces derniers ont une acidité égale à celle des laits témoins non soumis à l'action du sulfure.

Enfin, même quand les chiffres sont un peu différents, quand il n'y a pas de cause d'erreur évidente, ils ne le sont pas assez pour qu'on ne puisse en déduire une moyenne.

Cette moyenne est d'autant plus justifiée que l'écartement entre les chiffres extrêmes est moindre et on ne se permet pas de la prendre quand l'écartement dépasse 10 p. 100.

Dans l'exposé des résultats obtenus, nous distinguerons trois parties qui marquent chacune une étape dans l'histoire de nos recherches : dans la première, la confirmation de l'hypothèse est évidente, mais complexe ; dans la seconde, par suite de modifications apportées dans la technique, les faits acquis antérieurement ne sont pas reproduits sous la même forme ; enfin, dans la troisième, les modifications qu'on fait subir au ferment donnent une démonstration éclatante du phénomène qu'elles éclairent.

A. — *Action du sulfure de calcium sur la fermentation du lait normal.*

a. Les premières expériences ont été faites avec du lait non stérilisé, contenant par conséquent des germes multiples.

Comme procédé simple, on plaçait des ballons contenant chacun 50 cc. de lait dans une caisse de bois dont les parois étaient tapissées d'une couche de vernis rendu phosphorescent.

D'autres ballons, contenant chacun la même quantité de lait, étaient placés dans une caisse de bois, identique à la précédente, mais non phosphorescente. Les deux caisses étaient placées dans l'étuve. Après 24 heures de fermentation, les laits étaient tous coagulés, et les chiffres ont été les suivants :

Flacons de la caisse non phosphorescente.	Flacons de la caisse phosphorescente.	Les flacons non phosphorescents étant = à 100, l'acidité est pour les phosphorescents.
19,3	17,8	92,2
18,6	17,2	92,4
18,2	16,9	92,8
17,9	16,5	92,1
17,5	16,5	94,2
17,3	15,4	89,0

L'expérience est concluante, encore qu'elle comporte une cause d'erreur sérieuse : c'est la difficulté de faire un titrage exact dans des laits complètement coagulés depuis longtemps. De plus, elle ne donne aucune indication sur la marche de la fermentation.

b. D'autres expériences furent faites de la manière suivante. Une grande quantité de lait (500 cc.) fut mise en un vase dans lequel on plongea des tubes contenant du sulfure de calcium. Dans un autre vase, contenant aussi 500 cc. de lait, on plaça des tubes de verre; et les deux vases furent mis à fermenter dans l'étuve. Puis le dosage fut fait des 500 cc. de lait.

Numéro de l'expérience.	Flacons avec tubes non phosphorescents.	Flacons avec tubes phosphorescents.	Les flacons phosphorescents étant = à 100, l'acidité des laits phosphorescents a été de :
I (au froid). . .	19,8	18,6	93,9
II (—). . .	10,6	10,0	93,3
III (au chaud). .	68,2	60.7	87,5
IV (—). .	78,0	69,7	89,3
V.	70,7	68,1	96,3
VI	77,8	77,8	100, 0
VII.	82,0	79,3	96,7
VIII.	69,7	72,1	103,4
IX.	75,2	69,8	92,7
X.	73,6	68,8	93,4
XI.	68.0	65,1	97,2
MOYENNE. .	63,05	60,09	95,0

Mais le même reproche peut être fait à cette série d'expériences qu'aux précédentes, à savoir que le titrage acide s'opérait sur des laits coagulés, ce qui rend la détermination quelque peu incertaine.

c. Les expériences suivantes, faites avec du lait non coagulé, sont exemptes de ce reproche :

EXPÉRIENCE XII, 18 *février*, 150 cc. de lait. — Début de la fermentation. à midi.

Heure du titrage.	Flacons non phosphorescents.	Flacons phosphorescents.	P. 100.
3 »	20,75	21,05	101,4
3 45	21,25	20,95	98,6
4 30	23,15	21,85	94,4
5 45	23,10	22,90	99,1
6 45	22,25	22,35	98,7

EXPÉRIENCE XIII, 17 *février*, 100 cc. de lait. — Début de la fermentation, à midi.

	N P	P	P. 100.
3 »	12,7	12,6	99,2
4 25	13,2	12,9	97.7
4 50	13,7	13,2	96,3
5 15	13,5	13, 0	96,3
5 45	13,6	13,25	97,5

Les premières expériences sont donc tout à fait démonstratives. L'action du sulfure de calcium est évidente, puisque, dans les laits soumis à cette action, nous observons un retard constant dans la fermentation. Mais il s'est trouvé que le problème est plus complexe qu'on n'aurait pu le supposer tout d'abord. Les expériences suivantes vont en donner la preuve.

EXPÉRIENCE XIV, 21 *février*, 150 cc. de lait. — Début à midi.

	N P	P	P. 100.
3 30	19,35	19,5	100,8
4 15	19,95	20,70	103,8
5 »	20,60	20,55	99,9
6 »	22,35	21,50	96,2

EXPÉRIENCE XV, 22 *février*. — Mêmes conditions.

2 30	20,95	21,50	102,6
3 15	22,5	23,40	104,0
4 »	23,8	22,90	96,2

Expérience XVI, 23 *février*. — Mêmes conditions.

2 30	20,35		21,25	104,5
3 15	20,55		20,75	10,09
4 15	20,85 21,85	M = 21,35	21,85	102,3
5 »	22,75 22,50	M = 22,65	22,85	100,9
6 15	23,55		23,45	99,9
7 15	25,00		24,60	98,4

Expérience XVII, 24 *février*. — Mêmes conditions.

4 »	20,65	20,50	99,3
5 »	21,90	22,30	101,8
5 45	23,50	23,25	99,0
6 30	24,30	24,10	99,2
7 45	28,15	26,65	94,7

Expérience XVIII, 25 *février*.

3 »	18,7	19,5	104,2
4 »	19,7	19,6	100,0
6 45	20,15	20,15	100,0
5 30	21,05	20,60	97,9
6 »	21,30	21,00	98,6
6 45	22,05	21,8	98,8
7 30	25,05	24,25	96,8

Mentionnons enfin une expérience faite avec des tubes imprégnés de paraffine rendue phosphorescente par l'addition de sulfure de calcium. La quantité de lait mis à fermenter dans les tubes n'était que de 10 cc.

Expérience XIX, 29 *février*. — Début à 10 h. 30.

	N P		P		P. 100.
2 45	1,40 1,20	1,30	1,25 1,40	1,35	103,8
4 30	1,55 1.55	1,55	1,40 1,40	1,40	90,3
6 »	1,80 1,85	1,85	1,45 1,65	1,55	83,8

Il est vrai qu'avec cette petite quantité de lait à doser, les chiffres absolus sont extrêmement faibles; on voit pour-

tant que cette série concorde absolument avec les autres. Nous examinerons plus loin la question de l'activité plus ou moins grande donnée au début par le sulfure de calcium à la fermentation. Pour le moment, il suffit d'établir cette action. Or, si nous prenons l'ensemble des expériences cidessus, faites sur du lait non stérilisé, nous trouvons en résumé, à la fin de la période fermentative, les chiffres suivants, en supposant égale à 100 l'acidité des laits non phosphorescents.

1. Dans la caisse phosphorescente (50 cc. de lait) . . . 92,1
(VI analyses).
2. Avec 500 cc. de lait. 95,0
(XI analyses).
3. Avec 150 cc. de lait (dernier dosage de chaque série). 96,8
(VI analyses).
4. Avec 100 cc. de lait. 97,5
(I analyse).
5. Avec 10 cc. de lait 83,8
(I analyse).

La moyenne de ces 24 analyses est de 94,57. Si, au contraire, nous prenons, dans les expériences où plusieurs dosages consécutifs ont été faits d'heure en heure ou de demi-heure en demi-heure, le premier chiffre de chaque série, nous trouvons une augmentation évidente.

	101,4
	99,2
	100,8
	102,6
	104,5
	99,3
	104,2
	103,8
MOYENNE. . .	102,00

Ainsi de toutes les expériences précédentes il paraît établi :

1° Que le sulfure de calcium, au début, active la fermentation du lait normal ;

2° Que, plus tard, il ralentit cette fermentation.

B. — *Action du sulfure de calcium sur la fermentation du lait ensemencé par un ferment lactique pur.*

Nous avons précédemment insisté sur la variabilité de l'action du sulfure de calcium suivant la nature et la quantité du ferment, comme aussi suivant la température à laquelle ce ferment est cultivé. Il nous faut maintenant donner des exemples à l'appui et exposer les expériences où ces variations se sont produites, soit que la fermentation ait été : 1° retardée; 2° accélérée; 3° non influencée.

Qu'on le remarque encore, cette diversité d'effets n'est pas contradictoire. Elle ne fait que prouver l'action du sulfure de calcium; mais en montrant que cette action est variable suivant les conditions de l'expérience.

En effet, si, dans une expérience, on trouve constamment la fermentation ralentie, et dans une autre constamment la fermentation accélérée, on ne doit pas, en prenant la moyenne de ces chiffres qui se compensent, en conclure que le sulfure de calcium est sans effet; on doit en conclure au contraire qu'elle a eu un effet dans le premier cas; puisque dans tous flacons soumis à l'action du sulfure de calcium, il y a eu ralentissement; et qu'elle a eu un effet, mais un effet différent dans le second cas, puisque dans tous les flacons soumis à l'action du sulfure de calcium, il y a eu accélération.

Pour prendre un terme de comparaison, on rappellera ce que l'un de nous a vu à propos de l'action des sels, et spécialement des sels de magnésium, sur la fermentation lactique[1]. La fermentation double d'activité quand on ajoute 10 grammes par litre de chlorure de Mg au lait. Elle diminue de moitié quand on ajoute 25 grammes. Qui pourrait en conclure que le chlorure de Mg n'a pas d'effet sur la

1. *Trav. du Laborat.*, IV, 249.

fermentation lactique, parce que la moyenne des chiffres obtenus se compense?

De même pour l'action du sulfure de calcium. Suivant certaines conditions, très délicates à déterminer, mais qui cependant ont été tant soit peu éclaircies, comme on le verra plus loin, le sulfure de calcium active ou ralentit la fermentation. La longue série d'expériences que nous allons donner le démontre.

b_1. — *Expériences où l'activité de la fermentation a été accélérée par le sulfure de calcium.*

Expérience XX, 14 *mars* (50 cc.). — Début à 2 heures.

	h. m.	N P		P		P. 100.
1)	6	4,75		5,20 5,20	5,20	109,4
2)	6 10	5,10 5,30	5,20	5,45 5,40	5,45	104,8
3)	6 20	4,75 5,75	5,25	5,55 5,70	5,65	107,6
4)	6 50	6,55 5,80	6,15	6,75 6,05	6,40	104,0
5)	7	6,65 5,60	6,15	7,25 7,45	7,35	119,5
6)	7 15	7,85 7,10	7,50	8,20 8,0	8,10	108,0
7)	10 30	8,70 10,70 11,65	10,35	16,30 11,65 11,80	13,25	128,0
8)	10 45	11,45 8,45	10,15	16,15 13,15	13,55	133,5
9)	11 15	13,85 13,30	13,6	14,35 13,25	13,80	101,5
10)	11 30	13,70 13,20	13,45	13,45 14,80	14,20	105,6
11)	11 50	16,0 14,4	15,20	14,20 14,35	14,30	94,1

Arrêtons-nous un instant sur cette expérience. Elle est en effet extrêmement instructive malgré les écarts de quelques chiffres. Tous les chiffres, sans exception, ont été

donnés malgré les écarts de quelques-uns. Il arrive en effet, quand on met à fermenter des liqueurs, si homogènes qu'on ait tenté de les faire, au point de vue de l'ensemencement comme au point de vue de la température, qu'elles présentent des différences notables; et on ne peut espérer que, dans une expérience comme celle-ci où il y a 45 dosages, il n'y en ait pas de discordants.

Mais, précisément à cause de la multiplicité de ces chiffres, il y a des garanties contre les erreurs isolées; et c'est un procédé dangereux que d'éliminer de la moyenne tel ou tel chiffre. On en a le droit, mais à la condition de le faire avec discernement et, en tout cas, tous les chiffres doivent être donnés pour que le lecteur puisse juger de la légitimité de la correction.

Certes, dans le cas actuel, le chiffre de 4,75 (3) est trop faible, et le chiffre de 16,30 (7) est trop fort; mais, même en éliminant ces deux chiffres, cela n'infirmerait pas le résultat final, et il n'en resterait pas moins établi que les flacons avec tubes phosphorescents ont une activité fermentative plus grande.

Expérience XXI, 17 *mars*. — Début à 11 h. 30.

	h. m.	N	P	P		P. 100.
1	2 45	7,75		7,45		
		7,80	7,50	8,60	8,20	109,3
		6,80		8,45		
		7,45		8,30		
2)	3 15	7,30		9,55		
		8,80	8,20	9,65	9,45	115,2
		8,00		9,20		
		8,70		9,35		
3)	3 35	10,45		10,15		
		10,00	9,7	10,30	10,40	107,2
		9,10		10,50		
		9,30		10,60		
4)	4 5	9,4		11,35		
		10,1	10,5	10,9	11,15	106,1
		11,4		11,25		
		11,0		11,15		

	h. m.	N P		P		P. 100.
5)	4 20	11,1 11,35 9,00 10,7	10,5	11,65 12,15 10,85 12,05	11,6	110,4
6)	5 20	12,9 12,35 13,7 13,85	13,2	12,9 12,95 13,2 13,0	13,0	99,8
7)	5 3	12,8 12,4 13,7	13	14,6 14,6 14,3 13,6	14,2	109

Expérience XXII, 23 *mars*. — Début à 4 heures.

	h. m.	N P		P		P. 100.
1)	5 30	6,65		6,65 6,65	6,65	100
2)	6	6,85		7,3 7,25	7,3	106,2
3)	6 35	8,25		8,15 8,65	8,4	103,3
4)	8 30	13,1		13,7 13,7	13,7	105,3
5)	9	13,7		13,9 14,15	14	102
6)	9 10	13,45		14,35 14,05	14,20	106
7)	9 15	14,45		15,2 14,45	14,85	103
8)	9 20	12,95 14,9	13,9	14,7 14,35 15,4 15,15	14,9	116
9)	9 30	14,90		16,35 15,15	14,75	99
10)	9 50	15,55		15,95 16,65	16,30	104,8
11)	10 5	15,50		16,05 16,95	16,50	106,4
12)	10	17,10		17,40 —	17,40	101,7
13	10 30	17,25		17,3 17,3 17,15	17,20	99,9

EXPÉRIENCE XXIII, 26 *mars*. — Début à midi. — T. de l'étuve = 43°.

	h. m.	N P		P		p. 100.
1)	3	9,35 12,35 10,40	10,7	10,75 11,75	11,25	105,1
2)	4 5	12,30 14,20	13,25	13,35 13,00	13,20	99,9
3)	4 40	12,5 14,0	13,25	15,25 15,70	15,50	117,0
4)	5	13,95 14,30	14,15	14,40 14,60	14,50	102,4
5)	5 20	15,30 15,80	15,55	15,80 15,55	15,70	100,9
6)	5 45	15,60 16,05	15,85	15,90 16,30	16,10	101,6
7	6 20	17,70 17,40 17,40	17,50	16,40 16,45 16,20	16,35	93,3

EXPÉRIENCE XXIV, 31 *mars*. — Début à midi 30.

	h. m.	N P		P		p. 100.
1)	2 45	4,55 4,15	4,35	4,55 4,45 4,15 4,40	4,40	101,1
2)	6	5,15 5,25	5,25	5,55 5,60 5,70 5,60	5,60	106,6
3)	4 15	5,25 6,10	5,70	5,80 5,90 6,30 6,25	6,05	106,3
4)	4 55	5,90 5,80 6,30	6,0	6,00 6,65 6,20 6,75 6,25 5,85	6,30	105,0
5)	5 25	6,0 6,30 6,1	6,15	6,55 5,05 6,80 6,95	6,35	103,2

	h. m.	N P		P		p. 100.
6)	6	7,15 6,85	7,0	7,15 6,45 6,30 6,50	6,60	94,3
7)	6 15	6,20 6,10	6,15	5,5 6,10 6,5 6,5	6,15	100

Si, maintenant, nous prenons ces cinq expériences dans leur ensemble, et que, comme nous en avons le droit, nous éliminions les derniers dosages de chaque série, dans lesquels, par suite de la tendance à l'équilibre, les deux liqueurs tendent à atteindre le même niveau d'activité, nous avons les chiffres suivants, centésimaux, en éliminant les décimales :

Expérience	XX.	109	105	108	104	120	128	133	101	106
—	XXI.	109	115	107	110	111	100	110		
—	XXII.	100	107	102	105	102	106	103	116	
		»	»	99	105	106	102	100		
—	XXIII.	105	100	117	102	101	102			
—	XXIV.	101	107	106	105	103				

Ce qui est absolument probant, quelle que soit la faiblesse des chiffres absolus, pour indiquer une action accélérante sur la fermentation lactique.

b_2. — *Expériences dans lesquelles l'activité de la fermentation a été ralentie par le sulfure de calcium.*

Expérience XXV, 2 *avril*. — Début à midi.

	h. m.	N P		P		p 100.
1)	2 15	3,25 3,40	3,35	3,15 3,15	3,15	94,0
2)	3 15	4,00 6,00	4,00	3,45 3,50	3,50	87,5
3)	4	5,0 5,1 5,15	5,15	4,70		91,2
4)	4 45	6,00		5,5 5,7	5,[illegible]0	93,3

	h. m.	N P		P		p. 100.
5)	5 25	6,75 6,85	6,80	6,1 6,5	6,3	94,1
6)	6 10	7,20 7,50	7,35	7,1 6,8	6,95	94,6
7)	6 35	7,40 6,90	7,15	7,2 7,55	7,40	103,5
8)	7 15	7,60 7,80	7,70	7,7 7,5	7,60	98,7

On remarquera que, dans cette expérience, tous les chiffres sont inférieurs pour les laits avec phosphorescence, et il n'y aurait pas d'exception sans le chiffre très anormal, évidemment erroné, soit 6,90, de l'expérience (7).

Expérience XXVI, 3 *avril*. — Début à 11 h. 30.

h. m.	N P		P		p. 100.
1 30	3,2 3,2	3,2	3,0 3,1 3,05 3,15	3,10	97,0
2 15	3,35 3,70	3,60	3,40 3,30 3,60 3,65	3,45	96,0
3	6,30 4,20	4,25	3,8 3,6 4,10	3,80	89,4
3 30	4,2		4,2 3,55	3,9	92,8
3 40	4,7		4,75 4,60	4,7	100,0
4 20	4,9 4,6	4,75	4,50 4,55 3,90 4,95	4,5	94,7
5 30	5,3 5,7	5,50	5,15 5,15 3,80 5,10	4,8	87,3
6	6,2 5,05 5,30	5,50	5,35		97,3

Expérience XXVII, 25 *mars*. — Début à 11 h. 30.

h. m.	N P		P		p. 100.
1 30	5,6 5,5	5,55	5,2 5,2	5,2	93,7
3	5,7 5,6 5,4	5,60	5,3 5,45	5,4	96,4
3 45	5,85 5,90	5,90	5,45 5,75	5,6	95,0
4 15	6,30 6,35	6,35	6,0 6,35	6,2	97,6
5	7,3 7,0	7,15	6,8 6,7	6,75	94,4
5 15	7,5		7,4 7,7	7,60	101,3
6 15	10,3 9,85 9,70	9,95	10,35 9,90 10,0	10,10	101,5

Expérience XXVIII, 24 *mars*. — Début à 11 heures.

h. m.	N P		P		p. 100.
2 30	7,35		6,60		89,7
3 30	12,45		8,70		70,0
3 60	13,10		8,7		66,4
4	13,0		10,6		81,5
4 45	12,85		12,85		100,0
5	16,95		15,0		99,9
5 15	15,95 15,30 15,55	15,6	14,5 13,5 14,1 14,45	14,15	90,7
5 40	15,6 17,2 16,5 16,3 17,3	16,6	15,8 16,4	16,10	97,0

Expérience XXIX, 1er *avril*. — Début à 11 heures.

	h. m.	N P		P		p. 100.
1)	1 30	3,35 3,25	3,3	3,15 3,30	3,25	98,5
2)	2 50	3,25 3,25	3,25	3,20 3,25	3,20	98,5

	h. m.	N P		P		p. 100.
3)	4 15	3,55 3,50 3,55	3,55	3,45 3,45	3,45	97,2
4)	5 30	3,45 3,65	3,65	3,40 3,45	3,45	97,2
5)	6 20	3,90 3,60	3,75	3,35 3,40	3,40	90,7
6)	6 35	3,75 3,45	3,60	3,15 3,25	3,20	88,8
7)	6 45	3,60 3,50	3,55	3,20		92,8
8)	7	3,75 3,40	3,60	2,9 3,35	3,10	86,0

Si maintenant, comme nous avons fait pour les expériences avec fermentation accélérée, nous reprenons dans leur ensemble ces expériences avec fermentation ralentie, en éliminant, ainsi que nous en avons le droit, les dosages dans lesquels il y avait tendance à l'équilibre (Exp. *a* et *c*), nous avons :

XXV. . . .	94	87	91	93	94	95	»	»
XXVI. . . .	97	96	89	93	100	95	87	97
XXVII. . . .	94	96	95	98	94	»	»	»
XXVIII. . . .	90	70	66	81	100	100	91	97
XXIX. . . .	98	98	97	97	91	89	93	86

De sorte qu'il apparaît évident, de par ces 35 moyennes représentant 118 dosages, qu'il y a eu retard de la fermentation ; de sorte qu'il résulte de toutes les expériences rapportées ci-dessus que les deux propositions suivantes sont justifiées :

1° Dans certains cas, le sulfure de calcium accélère l'activité de la fermentation lactique ;

2° Dans certains cas, le sulfure de calcium ralentit l'activité de la fermentation.

b_2. — Dans certains cas le sulfure de calcium n'agit pas sur la fermentation.

C'est pendant les recherches effectuées en vue de déterminer les conditions qui président tantôt à l'accélération,

tantôt au retard de la fermentation lactique sous l'influence du sulfure de calcium, que se sont produites les expériences où cette influence s'est montrée nulle.

Au cours de ces recherches, diverses modifications furent introduites dans la technique. Ce sont elles qui ont rendu inefficace l'action du sulfure de calcium sur la fermentation. Avant de passer à une discussion approfondie sur ce sujet, nous exposerons la série d'expériences où cette action a été inefficace.

Expérience XXX. — 25 cc. de lait ensemencé avec 6 cc. de semence diluée puis filtrée. — Début à midi.

h. m.	N P		P	
2 35	3,05	3,46	3,2	3,50
	3,5		3,25	
	3,6		3,75	
	3,6		3,55	
4 10	5,5	5,35	5,6	5,35
	5,05		5,1	
	5,5		5,35	
	5,4			
	5,6			
4 35	4,8	5,5	5,75	5,45
	5,8		5,0	
	5,65		5,5	
	5,75		5,6	
5 35	6,2	6,30	6,5	6,50
	6,1		6,3	
	6,4		6,8	
	6,5		6,45	
5 50	7,25	6,95	6,85	6,95
	7,0		7,25	
	6,3		6,7	
	7,2		7,0	
6 15	7,3	7,1	6,7	7,15
	7,45		7,4	
	7,1		7,3	
	6,6		7,1	
6 40	7,6	7,25	7,3	7,3
	6,7		7,6	
	7,6		6,65	
	7,3		7,6	

EXPÉRIENCE XXXI. — Mêmes conditions. Ensemencement avec 10 cc. Début à midi.

h. m.	N P		P	
2 »	3,30	3,05	2,85	3,0
	3,1		3,0	
	3,1		2,95	
	3,05		3,15	
3 45	4,4	4,4	4,25	4,5
	4,2		4,5	
	4,35		4,6	
	4,55		4,6	
			4,4	
4 45	5,2	5,35	5,6	5,5
	5,2		5,45	
	5,55		5,4	
	5,3		5,5	
5 45	6,5	6,45	6,4	6,5
	6,05		6,4	
	6,55		6,6	
	6,7		6.4	
	6,6		6,6	
6 20	7,05	7,10	7,2	7,15
	6,9		7,0	
	7,1		7,3	
	7,2		7,1	
6 45	7,55	7,65	7,6	7,60
	7,8		7,3	
	7,6		7,7	
	7,55		7,7	

EXPÉRIENCE XXXII. — Mêmes conditions, mais : 1° les tubes phosphorescents et non phosphorescents sont stérilisés et exposés à la lumière; 2° on ajoute de l'eau à 52° dans les conserves qui contiennent les laits. Début à 11 h. 35.

h. m.	N P		P	
2 35	4,2	4,3	4,2	4,25
	4,2		3,95	
	6,4		4,5	
4 10	6,0	6,0	5,8	5,8
	6,0		5,8	
5 30	7,65	7,65	7,70	7,70
	7,5		7,65	
	7,8		7,75	
	7,65		7,65	

h. m.	N P		P	
6	8,0	8,05	8,0	8,10
	8,1		8,10	
	8,15		8,10	
	7,19		8,35	
6 30	8,15	8,25	8,3	8,25
	8,3		8,15	
	8,2		8,15	
	8,3		8,25	

Expérience XXXIII. — Mêmes conditions. Ensemencement avec 15 cc. Début à 11 heures.

h. m.	N P		P	
3 15	4,95	4,95	5,0	5,10
	4,85		4,85	
	5,2		5,3	
	4,9		5,3	
4 35	6,35	6,5	6,4	6,5
	6,4		6,5	
	6,6		6,6	
	6,6		6,4	
5 45	7,3	7,3	7,2	7,15
	7,3		7,2	
	7,3		6,9	
	7,3		7,2	
6 15	7,4	7,3	7,3	7,5
	7,4		8,1	
	7,3		7,3	
	7,25		7,35	
6 45	8,2	8,25	8,4	8,4
	8,3		8,4	

Expérience XXXIV. — Mêmes conditions de culture et d'ensemencement; mais en mettant les tubes dans l'étuve on ajoute de l'eau à 70° à celle du cristallisoir. Mis à 11 h. 15.

h. m.	N P		P	
2 15	3,1	3,2	3,1	3,2
	3,15		3,05	
	3,15		3,2	
	3,3		3,3	
3 30	4,15	4,1	4,1	4,1
	4,10		4,1	
	4,10		4,1	
	4,10		4,05	

h. m.	N P		P	
4 3	4,95	5,15	4,9	4.8
	5,15		4,8	
	5,15		4,9	
	5,3		4,65	
20	5,95	6,15	6,0	6,15
	6,15		6,0	
	6,3		6,1	
	6,1		6,4	
6 20	6,3	6,50	6,4	6,50
	6,55		6,5	
	6,55		6,55	
	6,50		6,45	

Expérience XXXV. — Mêmes conditions de culture et d'ensemencement. On ajoute de l'eau à 55° : la température θ initiale = 49°. Début à 11 h. 45.

h. m.	N P		P	
3 45	3,6	3,55	3,1	3,15
	3,5		3,4	
	3,8		2,9	
	3,3		3,2	
5	3,35	3,40	3,25	3,20
	3,42		3.05	
	3,3		3,2	
	3,4			
5 45	3,40	3,35	3,28	3,3
	3,40		3,2	
	3,3		2,2	
	3,3		3,4	

Expérience XXXVI. — Mêmes conditions. θ de 43° à 45°. Début à midi.

h. m.	N P		P	
3	4,5	4,55	4,3	4,60
	4,5		4,3	
	4,6		4,7	
	4,6		5,0	
4	5,2	5,3	5,4	5,20
	5,45		5,3	
	5,3		4,9	
			5,3	
5	5,8	5,95	6,0	6,10
	5,9		6,1	
	6,0		6,1	
	6,0		6,1	

h. m.	N P		P	
5 20	6,2	6,25	6,1	6,15
	6,3		5,95	
	6,15		6,3	
	6,3			
6	6,9	7,0	7,0	7,0
	6,9		7,1	
	7,1		6,95	

Expérience XXXVII. — Mêmes conditions. Les tubes sont mis dans les conserves en dehors de l'étuve qu'on remplit avec de l'eau à 54°. On porte le tout dans la grande étuve. La température θ du cristallisoir = 46°,5. Début à midi.

h. m.	N P		P	
3 15	3,5	3,60	3,5	3,6
	3,6		3,6	
	3,55		3,5	
	3,6		3,7	
4 15	3,95	3,90	3,85	3,90
	3,85		3,95	
	3,8		3,85	
	3,9		3,9	
5 15	4,05	4,0	3,95	4,0
	3,95		4,25	
	4,1		4,05	
	4,0		4,05	
5 35	4,1	4,10	4,1	4,15
	4,2		4,25	
	4,15		4,10	
	4,1		4,2	
6 30	4,15	4,2	4,15	4,25
	4,25		4,35	
	4,2		4,3	
	4,15		4,2	

Expérience XXXVIII. — Mêmes conditions. θ = 34°.

h. m.	N P		P	
3	4,45	4,5	4,4	4,3
	4,45		4,15	
	4,5		4,15	
3 20	4,6	4,6	4,5	4,6
	4,55		4,5	
	4,65		4,6	
	4,7			

h. m.	N P		P	
4 15	5,25	5,4	5,45	5,40
	5,45		5,15	
	5,60		5,65	
	5,65		5,60	
5 30	6,6	6,65	6,7	6,6
	6,7		6,5	
	6,55		6,5	
	6,6			
6 15	7,0	7,25	7,3	7,3
	7,1		7,25	
	7,45		7,25	
	7,3		7,3	

Expérience XXXIX. — Mêmes conditions, mais : 1° La semence est décantée, et non filtrée ; 2° on compare l'action de tubes phosphorescents neufs aux anciens. θ = 36. — Début à 10 h. 30.

h. m.	P récents.		P anciens.		N P.	
2 15	4,1	4,25	4,0	4,25	4,1	4,3
	4,35		4,3		4,3	
			4,45		4,55	
3 15	6,0	6,1	6,05	6,35	6,6	6,4
	6,2		6,65		6,2	
					6,4	
4 15	6,55	6,5	6,45	6,45	6,35	6,40
	6,45		6,40		6,45	
5 20	8,1	8,3	8,0	8,25	8,1	8,255
	8,45		8,3		8,5	
			8,5		8,3	
6	8,7	8,6	8,6	8,7	8,7	8,65
	8,5		8,8		8,6	

Expérience XL. — Mêmes conditions. Mais ensemencement avec 20 cc. θ = 40. — Début à 11 heures.

h. m.	N P		P	
3	8,35	8,3	8,35	8,45
	8,35		8,65	
	7,75		8,45	
	8,45		8,35	
4	9,25	9,3	9,4	8,4
	9,40		9,25	
	9,15		9,35	
	9,25		8,65	
5	10,15	10,2	10,3	10,0
	10,2		9,6	

h. m.	N P		P	
5 30	10,7	10,6	10,5	10,65
	10,6		10,7	
	10,6		10,7	
	8,6		10,6	

EXPÉRIENCE XLI. — Mêmes conditions, mais ensemencements avec 10 cc. de semence non filtrée. $\theta = 37$. — Début à 10 h. 45.

h. m.	N P		P	
2	7,45	7,6	7,45	7,5
	7,35		7,55	
	7,85		7,45	
	7,75		7,75	
3	8,45	8,6	8,35	8,3
	8,5		8,20	
	8,75		8,45	
	8,75		8,65	
3 30	9,1	9,1	8,9	8,95
	9,05		9,15	
	9,15		8,8	
4	9,44		9,50	
4 45	10,75	10,65	10,40	10,7
	10,55		10,60	
	10,65		11,05	

EXPÉRIENCE XLII. — Mêmes conditions, mais exposition à température ambiante. — Début à 11 heures.

h. m.	N P		P	
5 30	4,5	4,5	4,5	4,4
	4,6		4,5	
	4,5		4,35	
	4,45		4,35	
	4,3		4,6	
	4,5		4,5	

EXPÉRIENCE XLIII. — Mêmes conditions. $\theta = 43^\circ$. — Début à 1 h. 3.

h. m.	N P		P	
3 45	5,3	5,5	5,4	5,5
	5,5		5,4	
	5,6		5,7	
	5,6		5,6	
5 45	7,0	7,1	7,3	7,1
	7,0		7,15	
	7,2		6,8	
	7,2			

h. m.	N P		P	
6 15	7,4	7,4	7,0	7,25
	7,4		7,3	
	7,3		7,4	
6 45	7,7	7,5	7,1	7,4
	7,5		7,5	
	7,4		7,6	

Expérience XLIV. — Mêmes conditions. Changement dans la température à laquelle la semence a poussé, qui est de 41°. $\theta = 44°$. — Début à 11 heures.

h. m.	N P		P	
2 30	6,3	6,25	6,1	6.2
	6,2		6,2	
	6,2		6,2	
	6,3		6,3	
3 45	7,45	7,8	7,65	7,8
	7,85		7,85	
	7,9		7,95	
	7,95		7,85	
3 55	7,85	7,95	7,7	7,9
	7,8		7,9	
	8,05		8,1	
	8,1			

Les expériences précédentes méritent qu'on s'arrête pour les étudier. En effet, si l'on ne s'en tenait qu'à un examen rapide des résultats négatifs qu'elles ont donnés, on serait tenté de conclure que le sulfure de calcium n'a pas d'action sur la fermentation, et que la première série des expériences, qui semblait concluante, a été l'objet d'une erreur systématique dans la technique. Mais ce sont véritablement les conditions de cette technique qui ont été changées plus tard ; par conséquent, on ne peut logiquement comparer entre eux les résultats obtenus dans des conditions immuables, et ceux qui se sont produits au cours de conditions non pas perfectionnées mais variées. En effet, dans le but de connaître les véritables facteurs de l'action du sulfure de calcium, on a dilué la semence dans des proportions variables avec de l'eau distillée, on l'a aussi tantôt filtrée, tantôt simplement décantée. Qu'en est-il résulté? Les faits obtenus permettent de penser que

dans ces conditions l'action du sulfure de calcium échappait à l'observation. De même la quantité de semence a été réduite, puis augmentée, et on a vu qu'avec une quantité trop faible, les résultats étaient négatifs, surtout si cette semence était diluée. On pouvait donc déjà en déduire que, si l'on voulait obtenir des résultats appréciables, il fallait ensemencer la liqueur avec une quantité suffisante; l'expérience suivante a confirmé cette hypothèse.

Expérience XLV, 29 *avril*. — Début à midi.

A (Semence pure).

3 heures. 30 cc. de laits ensemencés avec semence pure, en quantité variable.

	N P		P		P. 100.
Avec 20 cc. :	7,25	7,45	7,95	8,25	114
	7,70[1]		8		
			9,05		
			8,95		
Avec 15 cc. :					
	7,3	7,55	7,6	7,80	103
	7,8		7,55		
			7,7		
			8,25		
Avec 5 cc. :					
	5,2		5,25	5,35	100,8
			5,45		
			5,25		
			5,45		

B (Semence diluée).

N P		P		
6,95	7,1	7,15	7,15	100,7
7,2		7,10		

Il résultait donc des indications fournies surtout par cette expérience que l'on devait employer 1 volume de semence pure, c'est-à-dire non diluée, pour 2 vol. de lait. Les expériences qui suivront en donneront la démonstration. Nous abordons immédiatement la discussion du facteur éventuel de l'action du sulfure : la température.

1. Dosage trop fort. Limite dépassée.

C. — *L'atténuation du ferment lactique par la chaleur le rend plus sensible à l'action du sulfure de calcium.* — Il a été observé que lorsque, pour une raison quelconque, les laits avaient été mis à fermenter dans une étuve très chaude, il y avait alors manifestement un retard de la fermentation sous l'influence du sulfure de calcium. On a voulu vérifier le fait par l'expérience directe, et la première expérience a particulièrement bien réussi. D'autres, très nombreuses, furent faites par la suite, qui ne donnèrent pas de résultats aussi éclatants, mais qui cependant entraînent une conclusion formelle, à savoir que, si l'on porte la semence cultivée à 42°, à des températures de 56 à 59°, pendant 1 ou 2 minutes, le ferment est devenu plus sensible à l'action du sulfure de calcium. Voici d'abord la première expérience, tout à fait démonstrative, dans laquelle la semence a été chauffée pendant une minute à 60°. La température de l'étuve était de 46°.

Expérience XLVI[1]. — Début à 11 h. 15.

N P	P	Différences.
5,8	4,76	1,05
5,95	4,75	1,2
5,95	4,80	1,15
6,15	5,05	1,10
6,15	5,05	1,10
6,20	5,30	0,90
6,25	5,35	0,80
6,25	5,35	0,80
6,25	5,45	0,80
6,45	5,55	0,90
6,45	5,55	0,90
6,55	5,65	0,90
6,60	6,15	0,45

Il ne s'agit pas d'un hasard, quoique très rarement une différence aussi notable ait été obtenue. Voici une autre expérience (16 mai) qui le prouve.

1. Nous donnons les chiffres successifs en les sériant, ce qui est plus commode pour la démonstration que la moyenne.

EXPÉRIENCE XLVII, 16 *mai*. — Ferment chauffé à 58° pendant une minute. $\theta = 45°$.

N P	P	Différences.
4,4	4,30	0,10
4,45	4,35	0,10
4,56	4,35	0,15
4,50	4,40	0,10
4,55	4,60	0,05
4,65	4,65	»
4,85	4,75	0,10
4,90	4,75	0,15
4,95	4,75	0,20
5,00	4,80	0,20
5,10	4,8	0,30
5,15	4,90	0,25
5,25	4,90	0,35
5,30	4,95	0,35
5,30	4,95	0,35
5,45	5,30	0,15

EXPÉRIENCE XLVIII, 17 *mai*. — Ferment chauffé à 57° pendant 1 minute. $\theta = 43°$.

N P	P	Différences.
4,75	4,60	0,15
4,80	4,60	0,20
5,60	4,65	0,35
5,60	4,70	0,35
5,75	5,75	»
5,90	5,80	0,10
5,95	5,85	0,10
6,0	5,90	0,10
6,0	6,05	+ 0,05
7,50	7,30	0,20
7,50	7,30	0,20
7,50	7,45	0,05
7,60	7,70	+ 0,10
8,40	8,40	»
8,70	8,50	0,20
8,80	8,80	»
9,20	8,80	0,40

Le 20 mai, l'expérience parle encore dans le même sens, mais les différences sont moindres

EXPÉRIENCE XLIX, 20 *mai*. — Ferment chauffé 1 minute à 60°. $\theta = 41°$.

N P	P	Différences.	
4,95	4,85	0,10	
5,20	5,0	0,20	
5,35	5,3	0,05	
5,55	5,6		+ 0,05
6,95	6,85	0,10	
7,35	7,40		+ 0,05
7,60	7,55	0,05	
7,85	7,70	0,15	
7,95	7,95	»	
8,75	8,40	0,75	
8,80	8,60	0,20	
8,80	8,80	»	
9,0	8,80	0,20	

EXPÉRIENCE L, 22 *mai*. — Ferment chauffé à 55° 1 minute. $\theta = 43°$.

N P	P	Différences.
4,0	4,0	»
4,0	4,0	»
4,1	4,1	»
4,7	4,6	0,1
5,0	4,8	0,2
5,1	4,9	0,2
5,5	5,1	0,4
5,9	5,9	»
6,2	5,9	0,3
6,2	6,0	0,2
6,3	6,1	0,2
6,3	6,2	0,1
6,4	6,3	0,1
6,4	6,3	0,1

L'exp. suivante est particulièrement instructive (30 mai).

EXPÉRIENCE LI, 30 *mai*. — Le ferment a été préalablement chauffé : 1 partie α à 53°; 1 partie β à 58°; 1 partie γ à 60°.

α, chauffé à 53°.

	N P	P	Différences.	
α	5,3	5,3	»	
	5,7	5,8		+ 0,10
	6,15	5,95	0,20	
	6,30	6,05	0,25	
	6,90	6,8	0,10	
	6,90	7,0		+ 0,10

β. chauffé à 58°.

	N P	P	Différences.
β	5,4	4,9	0,50
	5,4	5,2	0,20
	5,75	5,75	»
	5,85	5,75	0,10
	6,80	6,5	0,30
	6,80	6,7	0,10

γ. chauffé à 60°.

γ	4,5	4,2	0,30
	5,0	4,3	0,70
	5,05	4,7	0.35
	5,80	5,0	0,80
	6,10	6,1	»
	7,40	6,1	0,30

Expérience LII, 12 *mai*. — Ferment chauffé à 57°. θ = 44°.

N P	P	Différences.
3,75	3,65	0,10
3,95	3,85	0,10
4,1	3,90	0,20
4,15	4,0	0,15
4,15	4,05	0,10
4,15	4,05	0,10
4,15	4,05	0,10
4,5	4,3	0,20
4,6	4,3	0,3
4,6	4,3	0,3
4,6	4,6	»
4,8	4,8	»
4,8	4,8	»
5,0	4,8	0,2
5,0	5,0	»
5,0	5,0	»

Expérience LIII, 13 *mai*. — Ferment chauffé à 55°. θ = 44°.

N P	P	Différences.	
6,0	5,85	0,15	
6,0	5,90	0,10	
6,0	6,0	»	
6,0	6,0	»	
6,0	6,05		+ 0,05
6,20	6,3		+ 0,10

N P	P	Différences.
6,35	6,30	0,05
6,35	6,35	»
7,15	6,35	0,80
7,40	7,40	»
7,45	7,45	»

Expérience LIV, 14 *mai.* — Ferment chauffé à 60°. θ = 45°.

N P	P	Différences.
4,0	4,0	»
4,0	4,0	»
4,0	4,0	»
4,0	4,0	»
4,50	4,50	»
4,60	4,55	0,05
4,60	4,55	0,05
4,60	4,6	»
4,60	4,6	»
4,60	4,6	»
4,70	4,7	»
4,75	4,7	0,05

Expérience LV, 15 *mai.* — Ferment chauffé à 58°. θ = 45°.

N P	P	Différences.
5,9	5,85	+ 0,05
5,9	6,0	0,10
6,0	6,0	»
6,0	6,1	+ 0,10
6,05	6,35	+ 0,30
6,15	6,35	+ 0,20
6,15	6,35	+ 0,20
6,25	6,5	0,25
6,55	6,55	»
6,60	6,60	»
6,65	6,65	»
6,65	6,7	+ 0,05
6,75	6,75	»
6,95	7,10	+ 0,15

Expérience LVI, 21 *mai.* — Ferment chauffé à 60°. θ = 45°.

N P	P	Différences.
3,4	3,55	+ 0,15
3,55	3,55	»
3,75	3,80	+ 0,05
3,90	3,90	»

N P	P	Différences.	
4,15	4,0	0,15	
4,25	4,15	0,10	
4,3	4,3	»	
4,5	4,85		+ 0,35
4,90	4,85	0,05	
5,0	5,0	»	
5,0	5,60		+ 0,60
5,05	5,75		+ 0,70
6,0	6,65		+ 0,60
6,45	7,5		+ 1,05
6,7	7,05		+ 0,35

Expérience LVII, 23 *mai.* — Ferment chauffé à 58°. $\theta = 43°$.

N P	P	Différences.	
4,1	4,2		+ 1,01
4,3	4,2	0,1	
4,9	4,4	0,5	
4,9	4,9	»	
5,1	4,9	0,2	
5,1	4,9	0,2	
5,3	5,1	0,2	
5,3	5,3	»	
5,4	5,5		+ 0,1
5,5	6,1		+ 0,6
5,9	6,2		+ 0,3
6,4	6,3	0,1	
6,5	6,4	0,1	
6,6	6,4	0,2	

Expérience LVIII, 24 *mai.* — Ferment chauffé à 57°. $\theta = 43°$.

N P	P	Différences.
4,3	4,3	»
4,4	4,3	0,10
4,4	4,3	0,10
4,4	4,4	»
4,4	4,4	»
4,5	4,5	»
4,5	4,5	»
4,6	4,5	0,1
4,6	4,5	0,1
4,7	4,7	»
4,9	4,9	»

EXPÉRIENCE LIX, 25 *mai*. — α. Ferment chauffé à 55°. θ = 43°.

N P	P	Différences.	
7,65	7,25	0,40	
7,7	7,70	»	
8,15	8,45		+ 0,30
8,50	8,50	»	
8,50	8,65		+ 0,15
9,8	9,6	0,2	
9,8	9,9		+ 0,10

β. Ferment chauffé à 60°. θ = 43°.

7,20	7,2	»	
7,45	7,35	0,10	
7,75	7,55	0,20	
8,5	8,80		+ 0,30
9,0	9,0	»	

EXPÉRIENCE LX, 26 *mai*. — α. Ferment chauffé 5 minutes à 56°. θ = 43°.

N P	P	Différences.	
5,8	6,05		+ 0,25
5,95	6,2		+ 0,25
6,8	6,7	0,10	
6,8	6,8	»	
8,3	8,2	0,10	
8,3	8,3	»	
9,3	9,2	0,1	
9,35	9,3	0,05	

β. Ferment chauffé 10 minutes à 56°. θ = 43°.

5,1	4,9	0,2	
5,35	5,25	0,1	
5,60	5,65		+ 0,05
5,65	5,80		+ 0,15
7,25	7,2	0,05	
7,60	7,3	0,10	
8,9	8,9	»	

EXPÉRIENCE LXI, 27 *mai*. — α. Ferment chauffé à 60° pendant 5 minutes.

N P	P	Différences.	
3,55	3,45	0,10	
3,55	3,65		+ 0,10

β. Ferment chauffé à 58° pendant 20 minutes. $\theta = 43°$.

N P	P	Différences.	
3,7	3,5	0,2	
3,6	3,7		+ 0,10
4,05	4,05	»	
4,15	4,35		+ 0,2

γ. Ferment chauffé à 58° pendant 10 minutes.

4,10	4,05	0,05
4,15	4,10	0,05
4,75	4,65	0,10
4,90	4,65	0,25

Expérience LXII, 28 *mai*. — α. Ferment chauffé à 55° pendant 1 minute 5.

$\theta = 63°$.

N P	P	Différences.	
3,95	4,25		+ 0,30
4,2	4,65		+ 0,40
5,3	5,1	0,2	
6,05	5,90	0,15	
6,45	5,95	0,50	
7,85	8,65		+ 0,80

β. Ferment chauffé à 55°3 pendant 1 min. 5. $\theta = 43°$.

4,65	4,60	0,05
4,80	4,80	»
5,95	5,95	»
6,3	6,2	0,10

γ. Ferment chauffé à 57°,5, pendant 1 min. 5. $\theta = 43°$.

4,95	4,75	0,2
5,0	4,75	0,25
5,10	4,95	0,15
5,95	7,35 ?	?
6,20	5,8	0,40
6,35	5,9	0,45
6,55	6,55	»
6,85	6,65	0,25
7,0		

EXPÉRIENCE LXIII, 27 *mai*. — α. Ferment chauffé à 54° pendant 5 minutes. θ = 43°.

N P	P	Différences.
5,9	5,6	0,30
6,0	5,8	0,20
6,9	6,7	0,20
7,2	6,7	0,50
7,2	6,85	0,35
7,3	6,9	0,40
8,2	8,0	0,20
8,3	8,3	»

β. Ferment chauffé à 60° pendant 10 minutes. θ = 43°.

5,1	5,0	0,1
5,1	5,1	»
5,2	5,2	»
5,3	5,3	»

EXPÉRIENCE LXIV, 31 *mai*. — α. Ferment chauffé à 54° pendant 10 minutes. θ = 43°.

N P	P	Différences.	
6,2	6,0	0,2	
6,2	6,4		+ 0,2
6,9	7,0		+ 0,1
8,0	7,7	0,30	
8,0	7,7	0,30	

β. Ferment chauffé à 58° pendant 15 minutes. θ = 43°.

6	5,9	0,1
6,9	6,8	0,1
6,9	6,9	»

γ. Ferment chauffé à 57° pendant 12 minutes. θ = 43°.

6,2	6,1	0,1
6,3	6,1	0,2
7,0	6,85	0,15
7,05	6,85	0,20
7,25		
7,45		

Expérience LXV, 1er *juin*. — α. Ferment chauffé à 54° pendant 5 minutes. θ = 43°.

N P	P	Différences.
5,15	4,90	0,25
5,4	5,05	0,35
5,8	5,65	0,15
5,9	5,75	0,15
6,25	6,55	+ 0,30

β. Ferment chauffé à 60° pendant 10 minutes. θ = 43°.

4,1	3,35	0,25
4,1	4,05	+ 0,05
4,55	4,7	+ 0,15

γ. Ferment chauffé à 62° pendant 8 minutes. θ = 43°.

4,1	4,25	+ 0,15
4,3	4,30	»
4,65	4,7	+ 0,05
4,75	4,7	0,05

Expérience LXVI, 2 *juin*. — α. Ferment chauffé à 56°,5. θ = 43°.

N P	P	Différences.
6,75	6,75	»
6,85	6,75	0,10
7,8	7,7	0,10
7,9	7,7	0,2
9,1	9,0	0,1
9,2	9,1	0,1

β. Ferment chauffé à 58°,5. θ = 43°.

6,65	6,60	0,05
6,65	6,70	+ 0,05
8,1	8,1	»
8,2	8,1	0,10
9,5	9,5	»
9,6	9,6	»

Expérience LXVII, 5 *juin*. — α. Ferment chauffé à 61°. θ = 43°.

Coagulation effectuée.	N P	P	Différences.
	5,4	5,4	»
	5,6	5,9	+ 0,3

Coagulation effectuée.	N P	P	Différences.
	6,1	5,9	0,2
	6,1	6,0	0,1
	6,3	6,3	»
	6,4	6,3	0,1

β. Ferment chauffé à 65. $\theta = 43^{\circ}$.

Coagulation complète.			
	4,1	3,8	0,3
	4,1	4,1	»
	4,1	4,1	»
	4,2	4,1	0,1
	4,3	4,25	0,05
	4,4	4,3	0,1

EXPÉRIENCE LXVIII, 6 *juin*. — α. Ferment chauffé à 60°. $\theta = 43^{\circ}$.

N P	P	Différences.
4,6	4,6	»
4,7	4,7	»
6,3	6,2	0,1
6,4	6,4	»
6,4	6,4	»
6,6	6,5	0,1

β. Ferment chauffé à 66°.

3,5	3,6	0,1	
3,6	3,7		+ 0,1
4,9	4,7	0,2	
4,9	4,9	»	
5,2	5,2	»	
5,3	5,3	»	

EXPÉRIENCE LXIX, 7 *juin*. — α. Ferment chauffé à 61°. $\theta = 43^{\circ}$.

N P	P	Différences.
4,3	4,2	0,1
4,3	4,3	»
4,6	4,6	»
4,8	4,8	»
4,9	4,8	0,1
4,9	4,9	»

β. Ferment chauffé à 64°.

4,1	4,0	0,1
4,2	4,0	0,2
4,2	4,0	0,2

N P	P	Différences.
4,3	4,1	0,2
4,3	4,1	0.2
4,7	4,1	0,6

EXPÉRIENCE LXX, 8 *juin.* — α. Ferment chauffé à 60°.

N P	P	Différences.	
3,85	3,95	0,10	
4,2	4.2	»	
4,8	4,2	0,60	
4,85			
4,9	4,3	0,60	
5,1	4,95	0,15	
5,2	5,0	0,20	
5,3	5,6		+ 0,3

β. Ferment chauffé à 61°.

4,40	4,0	0,4	
4,45	4,35	0,10	
5,1	4,60	0,50	
5,45	5,1	0,35	
5,45	5,2	0,25	
5,60	5,55	0,10	
5,65	5,7	»	+ 0,05
5,70	6,1		+ 0,40

EXPÉRIENCE LXXI, 9 *juin.* — α Ferment chauffé à 58°. $\theta = 43°$.

(Ensemencement irrégulier.)

N P	P	Différences.	
5,8	6,45		+ 0,65
6,5	6,70		+ 0,2
6,80	6,80	»	
7,05			
7,3	7,80		+ 0,50
7,4	8,15		+ 0,75
8,5	8,35	0,25	

β. Ferment chauffé à 59°,5.

5,4	5,4	»	
5,5	5,5	»	
5,85	5,9		+ 0,05
6,4	6,15	0,25	
6,4	6,8		+ 0,4
8,3	6,9	1,4	

Expérience LXXII, 10 *juin.* — Ferment chauffé à 59°. = θ 43°.

N P	P	Différences.	
4,55	4,5	0,05	
4,55	4,55	»	
4,66	4,55	0,1	
4,6	4,6	»	
5,4	5,4	»	
5,5	5,4	0,1	
5,75	6,05		+ 0,30
6,35	6,3	0,05	

Expérience LXVIII, 11 *juin.* — Petit-lait avec addition de sulfate de magnésie ensemencé avec 1 vol. de semence non chauffée pour 2 de lait.

N P	P	Différences.	
2,85	2,8	0,05	
2,90	2,85	0,1	
2,90	2,85	0,1	
3,0	2,9	0,1	
3,15	2,95	0,2	
3,20	3,10	0,1	
3,30	3,3	»	
3,45	3,5		+ 0,05
4,1	4,10	»	
4,1	4,15		+ 0,05

Expérience LXXIV, 12 *juin.* — Petit-lait, avec sulfate de magnésie. Semence non chauffée.

N P	P	Différences.	
3,10	3,1	»	
3,10	3,2		+ 0,1
3,25	3,2	0,05	
3,3	3,2	0,10	
3,6	3,3	0,30	
3,6	3,4	0,2	
3,6	3,50	0,1	
3,70	3,60	0,1	
3,75			
(?) 4,0			

Expérience LXXV, 13 *juin.* — Petit-lait avec sulfate de magnésie. Semence non chauffée.

N P	P	Différences.
3,6	3,5	0,1
3,7	3,6	0,1

N P	P	Différences.
3,7	3,6	0,1
3,8	3,6	0,2
3,8	3,65	0,15
3,8	3,65	0,15
3,9	3,65	0,25
3,9	3,7	0,2

Expérience LXXVI, 14 *juin*. — Petit-lait obtenu par présure. Semence non chauffée.

N P	P	Différences.
4,6	4,6	»
4,6	4,8	+ 0,2
4,6	4,8	+ 0,2
4,8	4,9	+ 0,10
4,8	5,0	+ 0,20
5,0	5,0	»

Expérience LXXVII, 15 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 56°.

N P	P	Différences.
2,70	2,65	0,05
2,75	2,70	0,05
2,75	2,8	+ 0,05
2,80		»

Expérience LXXVIII, 16 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 56°.

N P	P	Différences.
4,5	4,1	0,40
4,5	4,1	0,40
4,7	4,2	0,50
4,8	4,2	0,6
4,8	4,3	0,50
4,9	4,6	0,50
5,7	4,5	1,2
5,8	4,7	1,1

Expérience LXXIX, 17 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 58°.

N P	P	Différences.
4,3	4,1	0,2
4,3	4,1	0,2
4,3	4,2	0,1
4,4	4,3	0,1
4,5	4,3	0,2

N P	P	Différences.	
4,6	4,4	0,2	
4,6	4,4	0,2	
4,7	4,8		+ 0,1

En somme, si nous résumons dans un tableau les résultats obtenus par l'action du sulfure de calcium sur une semence chauffée, en faisant la moyenne générale de chaque expérience on a :

Dates.	Nombre de dosages.	Excès des phosphorescents, moyenne par dosage.	Excès des non-phosphorescents, moyenne par dosage.	Température à laquelle le ferment a été porté. Degrés.
11 mai	XIII		0,98	60?
12 —	XV		0,07	57
13 —	XII	0,05		55
14 —	XI	0,01		60
15 —	XIV		0,16	58
16 —	XVI		0,19	58
17 —	XIV		0,16	57
18 —	XVI		0,13	60
21 —	XV	0,24		60
22 —	XIII		0,14	57
23 —	XIV		0,01	58
24 —	XI		0,10	57
25 —	VII		0,06	55
25 —	V	0,02		60
26 —	VIII		0,02	56
26 —	IX		0.01	56
27 —	X		0,05	60
28 —	VI	0,21		55
28 —	IV	0,05		55,5
28 —			0,39	57,5
29 —	VIII		0,26	54
29 —	IV		0,01	60
30 —	VI		0,07	53
30 —	VI		0,20	58
30 —	VI		0,56	60
31 —	V		0,1	56
31 —	II		0,07	68
31 —	IV		0,38	57
1er juin	V		0,12	54
1er —	IV	0,05		62
2 —	VI		0,10	56
2 —	VI		0,05	58

Dates.		Nombre de dosages.	Excès des phosphorescents, moyenne par dosage.	Excès des non-phosphorescents, moyenne par dosage.	Température à laquelle le ferment a été porté. Degrés.
5	juin	VI		0,02	61
5	—	VI		0,05	65
6	—	VI		0,03	60
6	—	VI		»	66
1er	—	III	0,10		60
7	—	VI		0,03	61
7	—	VI		0,25	66
8	—	VII		0,2	60
8	—	VIII		0,01	61
9	—	VI	0,65		58
9	—	VI		0,40	59
9	—	IV		0,15	20
10	—	VIII		0,01	59

A partir du 11 juin les expériences sont faites non plus avec du lait, mais avec du petit-lait.

11	juin	X		0,03	37
12	—	VIII		0,07	37
13	—	VIII		0,15	37
14	—	VI	0,11		37
15	—	IV		»	56
16	—	VIII		0,65	56
17	—	VIII		0,15	58

Pour donner à ces expériences toute leur valeur relative, il faut leur attribuer un coefficient en rapport avec le nombre des dosages, car il ne peut être question de comparer l'expérience du 1er juin par exemple, où, dans 4 dosages doubles, la différence moyenne a été de 0,05, avec l'expérience du 11 mai où 13 dosages doubles ont donné une différence moyenne de 0,98.

Si l'on fait la totalité des différences en potasse, on arrive aux chiffres suivants :

10 fois (72 dosages)	on a eu excédent	des phosphorescents.
40 — (361 dosages)	—	des non-phosphorescents.
2 —	—	égalité.

Mais cette statistique, encore qu'elle indique très nettement le phénomène, ne peut être acceptée sans un examen approfondi. Remarquons d'abord que rien n'est plus difficile que d'apprécier exactement la température à laquelle, pendant un temps très court, est soumise la semence. Si l'on admet, ce qui est à peu près exact, que la semence est modifiée à partir de 52°, le temps qu'il faudra pour la part à 60° exercera une notable influence. L'agitation du ballon où est la semence, et où on a placé un thermomètre, devra être continuelle, et il sera cependant difficile, pour ne pas dire impossible, de faire deux expériences rigoureusement identiques, au point de vue de la durée pendant laquelle le ferment aura été chauffé.

Mais le point précis où le ferment est atténué est alors très difficile à atteindre; si l'on dépasse ce point, le ferment ne pousse plus, et si on ne l'atteint pas, il y a presque égalité entre les laits phosphorescents et les laits non phosphorescents.

Reste à expliquer pourquoi dans trois cas (21 mai, 28 mai, 9 juin) il y a eu de notables différences en sens contraire, c'est-à-dire excès des phosphorescents.

Remarquons que, pour l'expérience du 1er mai, une différence considérable s'est manifestée et accentuée en faveur des phosphorescents à la fin de l'expérience. Mais l'expérience est loin d'être homogène, et on voit que, sur 16 dosages doubles, il y a 6 fois excès des non-phosphorescents.

De même l'expérience du 28 mai est absolument incohérente; cela tient à ce qu'alors la semence n'a pas été filtrée, mais simplement décantée, ce qui l'empêcha d'être tout à fait homogène.

A cause de cela également l'expérience du 9 juin est susceptible du même défaut d'homogénéité de sorte qu'on ne peut tenir compte de ces deux expériences manifestement défectueuses.

Au contraire, avec un liquide très homogène, on peut avoir des chiffres très homogènes. Les expériences suivantes, qui ont été faites en dernier lieu, et alors que les conditions de notre technique étaient parfaitement réglées, le prouvent surabondamment.

Expérience LXXX, 20 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 58°.

N P	P	Différences.
4,6	4,55	0,05
4,6	4,55	0,05
4,6	4,55	0,05
4,7	4,65	0,05
4,8	4,7	0,1
4,9	4,7	0,2
4,9	4,8	0,1
5,0	4,9	0,1
5,0	5,0	»

Expérience LXXXI, 22 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 58°,5.

N P	P	Différences.
5,3	5,0	0,3
5,4	5,2	0,2
5,4	5,2	0,2
5,5	5,2	0,3
5,5	5,2	0,3
5,5	5,2	0,2
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,4	0,2
5,7	5,4	0,3

Expérience LXXXII, 23 *juin*. — Petit-lait. Semence chauffée à 57°.

N P	P	Différences.
4,1	4,0	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,2	»
4,2	4,2	»

N P	P	Différences.
4,2	4,2	»
4,3	4,2	0,1
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»

Sans doute ces différences sont parfois minimes; mais, en présence de l'homogénéité des chiffres, elles ont une valeur définitive. Nous avons insisté sur les difficultés qu'il y avait en pratique à se mettre toujours dans les conditions les plus favorables pour obtenir des différences considérables; nous n'y reviendrons pas. Mais d'ailleurs si, au lieu de faire agir un tube phosphorescent sur une quantité minime (30 cc.), on en fait agir plusieurs (7 à 10) sur une masse plus grande (500°, 300°, etc.) on augmente les chiffres absolus, et la démonstration devient encore plus éclatante. Il était donc rationnel de confirmer cette série d'expériences résumées par d'autres plus démonstratives encore. Les voici dans le tableau suivant :

	Dates.	Quantité cc.	N P	P	Différences.	
1)	10 juin. . .	300	64,1	54,3	9,8	
2)	12 — . . .	500	56,7	56,8		+ 0,1
3)	12 — . . .	500	59,2	58,8	0,4	
4)	13 — . . .	400	61,7	62,9		+ 1,2
5)	13 — . . .	400	73,3	68,3	5,0	
6)	13 — . . .	500	83,3	75,6	7,7	
7)	13 — . . .	500	82,5	81,4	1,1	
8)	14 — . . .	500	62,5	61,7	0,8	
9)	15 — . . .	500	75,3	76,1		+ 0,8
10)	15 — . . .	500	78,5	73,5	5,0	
11)	15 — . . .	500	80,2	78,1	2,1	
12)	16 — α. .	500	75,3	75,0	0,3	
13)	16 — β. .	500	113,6	99,7	13,9	
14)	17 — . . .	500	80,3	77,1	1,2	
15)	17 — . . .	500	97,2	96,5	0,7	
16)	18 — . . .	500	72,4	71,1	1,3	
17)	18 — . . .	50	95,7	90,1	5,6	

Soit un excédent total d'acidité des laits non phosphorescents de 54,9 pour 14 dosages, soit 0,39 par dosage. Par contre, 3 fois l'excès des phosphorescents l'a emporté. Mais ces excès sont tous minimes, vu la quantité de lait employé, et on doit dans ces expériences admettre comme nulle l'action du sulfure de calcium et les considérer avec celles (3), (7), (8), (12), (14), (15) où l'excès non phosphorescent a été faible, comme des cas où l'action du sulfure de calcium ne s'est pas montrée, soit que le dosage ait été effectué trop tôt, au début d'une fermentation à peine commencée (4), (12), soit que la quantité de semence fût insuffisante (2), (3), (8), soit enfin que la semence n'ait pas été chauffée. Quoi qu'il en soit, la moyenne des cas exposés ci-dessus confirme l'hypothèse déjà vérifiée au début de nos recherches, à savoir :

1° *Le sulfure de calcium phosphorescent exerce une action sur la fermentation lactique.*

2° *L'atténuation du ferment par la chaleur le rend plus sensible à cette action et retarde la fermentation lactique.*

III. — AUTRES ACTIONS LUMINEUSES SUR LA FERMENTATION LACTIQUE

La réalité du phénomène étant démontrée, il nous faut en éclairer la nature. Le sulfure de calcium agit sur la fermentation, mais comment agit-il ?

Et tout d'abord, il est évident que, puisqu'il n'y a entre les divers laits qui fermentent d'autre différence que le fait d'être soumis ou non à l'action du sulfure de calcium phosphorescent, on peut en conclure que *ce sont des rayons phosphorescents* qui agissent. Mais on peut supposer que cette action n'est pas spécifique, et qu'il s'agit d'une action lumineuse. En effet, les recherches de Downes et Blunt, Arloing, Duclaux, Gessler, Serrano, Fatigati, ont montré l'influence de la lumière sur les ferments organisés[1].

1. Voir, pour la bibliographie, la thèse de Rogovine (D. Paris, 1901) et l'art. **Ferment**, par P. Perret, *Dict. de physiol.* de Ch. Richet.

Alors il n'y aurait pas lieu de penser à quelque force nouvelle, mais seulement à un dégagement d'énergie lumineuse agissant sur le ferment vivant, plus ou moins phototaxique.

Cette hypothèse serait assez rationnelle si la luminosité était beaucoup plus intense; mais les tubes phosphorescents sont, malgré tout, si peu lumineux que notre rétine, à la lumière du jour, ne peut percevoir de différence. Il y aurait donc, de la part du ferment lactique, une sensibilité à l'action lumineuse supérieure à la sensibilité si délicate de notre rétine? Cette hypothèse n'est pas absurde, mais cependant elle n'est pas vraisemblable.

En effet l'expérience a montré que :

1° La lumière diffuse du jour où fermentent les laits n'influence pas la fermentation lactique;

2° Que le sulfure de calcium agit sur la fermentation, même quand il a perdu sa phosphorescence;

A. Voici quelques expériences qui vont établir d'abord la première proposition.

16 *juin*. — 40 cc. de lait ensemencés avec un ferment chauffé sont mis dans des flacons Pasteur, dont les uns sont colorés, les autres transparents. Début à 3 heures.

	Flacons colorés.			Flacons transparents.	
5 h. 15.	Noir.	5,85		5,85	
				5,82	
6 h. 30.					
	Bleu.	8,0		7,7	
	—	8,1		7,7	
	Violet. . . .	8,0	M. = 8,1	8,1	
	—	8,2		8,3	
	Noir.	8,3		8,0	M = 8,0
				8,0	
				8,3	
				8,3	
				8,3	

Faisons remarquer que cette expérience est concluante ; car les laits ensemencés avaient été pris sur la même masse de lait ensemencé qui a donné l'expérience *b*, si démonstra-

tive, du 16 juin, où les chiffres ont été pour 500 cc. de ce même lait soumis aux mêmes conditions d'ensemencement et de chauffage.

N P	P
113,6	99,7

Ainsi, même la vive lumière du jour ne modifie pas sensiblement la marche de la fermentation lactique. Comment supposer alors que la minime luminosité des tubes phosphorescents, qui disparaît au bout d'une demi-heure ou d'une heure, va avoir une action analogue?

B. Les expériences suivantes prouvent que le sulfure de calcium agit encore, alors même qu'il a perdu toute phosphorescence appréciable dans l'obscurité.

18 *juin.* — Petit-lait stérilisé additionné de semence chauffée à 56°,5. Les tubes phosphorescents et non phosphorescents sont mis au contact du lait dans la chambre noire quand toute phosphorescence a disparu et sont maintenus à l'obscurité dans un vase fermé.

N P c.-à.-d. sans sulfure.	P c.-à-d. avec sulfure de calcium non phosphorescent.	Différences.
4,4	4,2	0,2
4,4	4,3	0,1
4,4	4,4	»
4,4	4,4	»
4,5	4,5	»
4,5	4,5	»
4,6	4,6	»

Remarquons ici que le ferment avait été chauffé à une température trop basse.

EXPÉRIENCE LXXXIII, 22 *juin*. — Mêmes conditions, mais semence chauffée à 58°,5.

N P c.-à-d. sans sulfure.	P c.-à-d. avec sulfure non phosphorescent.	Différences.
5,3	5,0	0,3
5,4	5,2	0,2
5,4	5,2	0,2
5,5	5,2	0,3
5,5	5,2	0,3
5,5	5,3	0,2
5,5	5,3	0,2
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,3	0,3
5,6	5,4	0,2
5,6	5,4	0,2
5,7	5,4	0,3

Cette expérience, faite dans les conditions qui avaient été reconnues les meilleures, est importante.

Celle qui suit, où la température à laquelle le ferment a été chauffé est une température un peu inférieure, est moins nette, quoique remarquable par l'homogénéité des chiffres.

EXPÉRIENCE LXXXIV, 23 *juin*. — Mêmes conditions, mais le ferment a été chauffé à 57°.

N P c.-à-d. sans sulfure.	P c.-à-d. avec sulfure non phosphorescent.	Différences.
4,1	4,0	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,1	0,1
4,2	4,2	»
4,2	4,2	»
4,2	4,2	»
4,3	4,2	0,1
4,3	4,2	0,1

N P c.-à-d. sans sulfure.	P c.-à-d. avec sulfure.	Différences.
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»
4,3	4,3	»

Puisque la phosphorescence ne peut être invoquée pour expliquer l'action du sulfure de calcium, à quelle forme d'énergie peut-on penser?

Ce n'est évidemment ni la chaleur, ni l'électricité.

Il était rationnel de penser aux rayons N. M. Blondlot a montré en effet que le sulfure de calcium possède la propriété d'emmagasiner les rayons N; on est en droit d'invoquer leur action dans le cas qui nous occupe.

C. D'autre part, nous avons cherché si d'autres corps reconnus pour être des sources de rayons N n'agissaient pas comme le sulfure de calcium. Nos recherches ont porté sur l'hyposulfite de soude et ne sont pas absolument concluantes.

Le dispositif était le même que pour l'emploi du sulfure de calcium; la seule différence, c'était que les gros cristaux d'hyposulfite remplaçaient le sulfure en poudre.

Nous l'avons fait agir à la fois sur de petites masses et sur de plus grandes.

Expérience LXXXV, 15 *juin*. — 30 cc. de petit-lait ensemencé avec du ferment chauffé à 56°.

Sans hyposulfite de soude.	Avec hyposulfite.
2,75	2,7
2,75	2,75
2,75	2,8
2,9	2,8

Expérience LXXXVI, 15 *juin*. — 500 cc. de lait ensemencé avec du ferment non chauffé.

Sans hyposulfite.	Avec hyposulfite.
70,2	67,3

EXPÉRIENCE LXXXVII, 15 *juin*. — 500 cc. de lait ensemencé avec du ferment chauffé à 56°,5.

Sans hyposulfite.	Avec hyposulfite.
106,3	95,2

EXPÉRIENCE LXXXVIII, 17 *juin*. — 500 cc. de lait ensemencé avec du ferment chauffé à 58°.

Sans hyposulfite.	Avec hyposulfite.
77,3	74,4

EXPÉRIENCE LXXXIX, 18 *juin*. — 500 cc. de lait ensemencé avec du ferment chauffé à 56°,5. Début à 2 heures.

	Sans hyposulfite.	Avec hyposulfite.
à 5 heures.	70,2	70.4
à 5 h. 30	80,1	78,7
à 6 heures.	90,4	86,1

D'où il est logique de conclure que l'action de l'hyposulfite de soude insolé au préalable est, vis-à-vis de la fermentation lactique, analogue à celle du sulfure de calcium. Nous ferons remarquer cependant qu'elle est beaucoup plus faible et qu'elle ne se manifeste que lorsqu'on emploie de grandes masses de liquide, comme il résulte des expériences précédentes.

La conclusion qui s'impose naturellement à l'esprit, c'est que, puisque, jusqu'à présent, les rayons N sont considérés comme ceux qui actuellement constituent toute l'énergie que dégagent le sulfure de calcium et l'hyposulfite de soude, il est assez rationnel de leur attribuer l'action que ces substances exercent sur la fermentation lactique.

Enfin, pour terminer, nous insisterons encore sur la sensibilité des organismes microbiens, qui en fait un réactif extrêmement précieux pour l'analyse des radiations diverses produites par les corps.

Nous croyons donc qu'un procédé aussi facile que le dosage de l'acide lactique produit, doit être adopté pour toutes les recherches, pour lesquelles on voudra saisir, pour l'action des différentes forces naturelles, des nuances qui échapperaient aux autres moyens d'investigation [1].

1. On trouvera plus loin d'autres mémoires sur l'action des substances chimiques minérales à doses minuscules.

III

L'ALIMENTATION

DANS LA

TUBERCULOSE DU CHIEN

ESSAIS DE DIÉTÉTIQUE EXPÉRIMENTALE

Par Aug. H. Perret

MM. J. Héricourt et Ch. Richet ont montré, à la suite de longues recherches sur la tuberculose, que l'alimentation carnée avait une influence extrêmement bienfaisante sur l'évolution de cette maladie chez le chien.

Plus tard Ch. Richet a bien voulu m'associer à ses recherches, et nous avons poursuivi ensemble une étude méthodique sur l'influence de l'alimentation sur la tuberculose, comparativement à celle de la viande crue.

A cet effet, j'ai nourri pendant longtemps des chiens normaux et des chiens tuberculeux, mesurant, chaque jour, leur poids et la quantité d'aliments qu'ils prenaient. J'ai

uni à cette étude celle de la constitution chimique de la viande sous ses différentes formes et celle des propriétés physiologiques du myosérum et de quelques produits analogues, de telle sorte que l'ensemble de ce travail comprend : 1° des recherches chimiques et physiologiques sur la viande et les principes que l'on peut en extraire.

2° Des recherches physiologiques relatives à l'alimentation chez l'animal normal;

3° Une étude sur l'influence des différentes sortes d'alimentations sur l'animal tuberculeux.

§ I

Étude chimique et physiologique de la viande crue considérée comme aliment.

Composition chimique de la viande crue. — Le tissu musculaire qui forme la base de l'alimentation azotée de tous les carnassiers présente une composition un peu variable, quant aux proportions relatives des éléments azotés et des éléments gras. Cela tient évidemment à la nature même de l'animal auquel a appartenu le muscle considéré, à son alimentation, à son embonpoint, etc.

Sans résumer, dans ce travail, tous les faits qui ont été établis sur cette question, nous donnerons simplement à titre d'exemple quelques analyses relatives au tissu musculaire, renvoyant pour plus de détails aux mémoires originaux, en particulier ceux de Königs.

La composition chimique de la viande crue serait, d'après Königs :

	Animal moyennement gras.	Animal très gras.
Eau	72,25	70,08
Matières azotées.	21,39	21,51
Graisse.	5,19	7,47
Cendres.	1,17	0,78

D'après Gorup-Besanez, les chiffres sont encore plus variables :

	Bœuf moyennement gras.		Bœuf très gras.
	Filet.	Aloyau.	Filet.
Eau	65,11	73,48	65,05
Matières albuminoïdes	17,94	19,17	19,94
Graisse	15,55	5,86	13,97
Matières extractives	0,62	0,11	»
Cendres	0,78	1,38	1,14

Enfin, d'après A. Gautier, la composition de la viande crue (rumsteck) de bœuf — variété bœuf rouge du Quercy — serait la suivante :

Eau	74,75
Globulines (avec un peu d'albumine) de la partie de viande soluble dans l'eau	3,06
Peptones préexistantes	2,24
Myosine	10,96
Myostroïne	4,30
Matières indigestibles (élastine, kératine)	0,24
Matières extractives (ferments, leucomaïnes, etc.)	0,97
Glycogène	0,38
Graisse et cholestérine	1,97
Sels minéraux solubles	0,65
— insolubles	0,44
	99,96

Nous pouvons résumer ce tableau plus simplement en le présentant ainsi :

Eau	74,75
Matières azotées	21,77
Glycogène	0,38
Graisse et cholestérine	1,97
Cendres	1,09
	99,96

D'après les quelques tableaux que nous venons de donner, on voit que les auteurs ont obtenu des chiffres très variables ; et cela démontre ce que nous disions plus haut quant à la variation de constitution du muscle considéré

et à la qualité de la viande. Par suite des différents facteurs qui font varier la quantité de graisse que renferme le muscle, un tel produit ne peut donner aucune constance au point de vue de sa valeur thermodynamique : c'est précisément la graisse dont le coefficient est le plus élevé qui varie dans des proportions considérables, de 1 à 10. — Mais on peut arriver à une composition sensiblement constante si l'on emploie de la viande soigneusement dégraissée et débarrassée aux ciseaux de tout ce qui n'est pas, à l'œil nu, fibre musculaire : tendons, aponévroses, etc.

Dans ces conditions, on constate tout d'abord qu'il reste encore une certaine quantité de corps gras épuisables par le chloroforme et qui semblent dissimulés dans l'intimité même de la fibre. Cette proportion est constante dans la viande de bœuf de boucherie habituelle, et elle s'élève (avec la cholestérine) à 2 p. 100.

Les quantités de matières solides et d'eau renfermées dans 100 parties de muscle de bœuf ont été :

	I	II	III
Matières solides. . . .	24,405	24,730	24,300
Eau.	75,595	75,270	75,700

La proportion de matières albuminoïdes a été déterminée par dosage de l'azote total par la méthode de Kjeldahl.

Les chiffres trouvés oscillent entre 3,90 et 3,75 p. 100, soit environ 23 p. 100 d'albumine. La quantité de cendres est voisine de 1 (0,96). En moyenne la composition de la viande de bœuf ainsi nettoyée répond donc, d'après nos analyses, à la composition centésimale suivante :

Matières azotées.	23
Graisse.	2
Cendres.	1
Eau.	74

Nous trouvons une proportion d'eau un peu plus élevée

que celles indiquées par Gorup-Besanez, par Königs et d'autres en raison du soin que nous avons mis à nous débarrasser des corps gras.

Nous avons fait quelques expériences comparatives sur des muscles de chiens ; les chiffres ont été :

	I		II	
Eau	76,00	75,4	75,0	75,1
Matières solides . .	24,0	24,6	25,0	25,1
Graisse	2,35	2,11	2,17	1,97

Nous voyons que ces chiffres viennent concorder sensiblement avec ceux trouvés pour le muscle de bœuf.

Coefficient thermodynamique de la viande crue. — Si nous cherchons à déterminer quel est l'équivalent thermodynamique d'un tel aliment, nous voyons qu'il répond à la somme des quantités de chaleur fournies par les albuminoïdes et la graisse, soit :

Matières albuminoïdes.	$23 \times 4{,}9 = 112{,}70$
Graisse	$2 \times 9{,}3 = 18{,}6$

100 grammes de viande produisaient donc $131^{cal},3$. Mais une certaine quantité est éliminée en nature par les fèces. Rubner a ainsi admis que 2,5 p. 100 de la viande et 6,2 p. 100 des graisses étaient rejetés sans être digérés.

D'autre part, la combustion des matières azotées conduit à la formation d'urée, d'acide urique et de bases xanthiques, pour une proportion de 20 p. 100 environ.

Il résulte de ces deux faits une perte de chaleur assez considérable, de telle sorte qu'avec Rubner, nous pouvons admettre que l'effet utile (*Nutz effect*) est pour la viande crue de 75 p. 100, soit 98,5 et en chiffres ronds 100 calories pour 100 grammes de viande.

Nous admettrons de même ce chiffre de 100 calories pour 100 grammes de viande de cheval, mais en faisant remarquer néanmoins une texture particulière à cette viande qui

présente l'aspect d'un muscle maigre. La texture en question doit dépendre directement de ce fait que les chevaux abattus en boucherie ne sont nullement destinés à l'alimentation.

Préparation et propriétés du myosérum. — Étant donnée l'influence particulièrement heureuse de la viande crue sur l'évolution de la tuberculose chez le chien. Charles Richet a cherché à en dissocier les effets, et il a pu obtenir un liquide jouissant presque des mêmes propriétés par macération du muscle rouge de bœuf dans l'eau et expression de la masse.

Ce liquide nous a conduit à étudier le myosérum lui-même.

Sous ce nom est désigné le liquide que l'on obtient par expression de la viande crue. Il ne diffère *a priori* des liquides de macération que par une moins grande dilution.

J. Héricourt et Charles Richet préparaient le suc de viande employé dans le traitement de la tuberculose expérimentale de la façon suivante : 1 kilo de viande hachée était mis à macérer dans 400 grammes d'eau et la masse comprimée de manière à en extraire le suc mêlé à l'eau. On obtient environ 75 centimètres cubes de liquide.

L'analyse de ces produits m'a donné les quantités suivantes :

	I	II	Moyenne.
Azote total	6,44	5,30	5,87
Azote soluble	2,43	1,32	1,88
Azote albuminoïde . . .	4,01	3,98	4,00

Ce liquide ne correspond pas à une entité physiologique : c'est la dissolution dans l'eau de tous les principes de la viande qui sont solubles à froid.

Nous avons néanmoins recherché quelques-unes des propriétés de ce liquide et déterminé en particulier l'influence de la température sur la teneur en albumine de ces

extraits. Le dosage de cette albumine était opéré par pesées du précipité insoluble dans l'alcool concentré bouillant.

Les chiffres se rapportent à la quantité d'albumine correspondant à 100 grammes de viande, la viande était mise à digérer pendant une heure avec son poids d'eau distillée.

Température de l'infusion. Degrés.	Quantité d'albumine extraite pour 100 gr. de viande. Grammes.	
0	1,89	
5	1,65	
13	1,31	
16	1,61	
18	2,05	
35	2,20	Moyenne : 2,32
35	2,43	
38	1,89	Moyenne : 2,08
40	2,27	
45	2,00	Moyenne : 2,35
46	2,70	
50	1,80	Moyenne : 2,17
50	2.55	
55	2,19	
60	0,70	
70	0,81	Moyenne : 0,70
70	0,52	
70	0,76	
82	0,28	
100	0,30	
120	0,30	

On voit qu'il semble y avoir un optimum entre 35 et 45°. D'ailleurs, la viande se comporte vis-à-vis de l'eau d'une façon très différente suivant la température.

Si l'on met de la viande en présence d'eau à des températures oscillant entre 0 et 120°, on voit qu'au-dessous de 55°, elle en absorbe; au-dessus de cette température, elle en laisse exsuder.

Les chiffres du tableau suivant se rapportent à 100 gr. de viande mélangée intimement à 100 grammes d'eau, ils

indiquent les quantités totales d'eau obtenue par décantation d'une part, par expression d'autre part.

L'eau absorbée par la viande est représentée par la différence entre 100 et l'eau de décantation. La différence entre 100 et la quantité totale d'eau représente la quantité de jus que la viande a laissé exsuder dans ces conditions.

Nous verrons plus loin, à propos de la viande cuite, quelques résultats relatifs à ces bouillons.

Température.	Eau de décantation.	Eau d'expression.	Quantité totale.	Eau absorbée.
0°	66	44	110	34
5°	80	39	119	20
16° (Moyenne de II). .	80	37	117	20
40° (— de V). .	82	37	119	18
50° (— de II). .	90	34	124	10
55° (— de II). .	100	28	128	0
60°	110	19	129	— 10
70°	103	20	123	— 3
100°	117	10	127	— 17
120°	115	1	116	— 15

Quelques expériences ont été faites avec du muscle de chien et tout d'abord 100 grammes de muscle de chien mélangés à 100 grammes d'eau ont donné à 0°, 1gr,85 d'albumine et à 13°, 1gr,37.

D'autre part, 100 grammes de muscle de chien pris immédiatement après la mort et broyés avec leur poids de glace ont donné : par décantation, 35 cc. ; par expression, 65 cc., soit 65 cc. d'eau absorbée.

Vingt-quatre heures après, on avait 59 grammes par décantation et 49 grammes par expression, soit 41 grammes d'eau absorbée.

Enfin, à 13°, le surlendemain, on avait :

	gr.	gr.
Par décantation.	65	72
Par expression	34	39
Eau absorbée	35	28

Mais ces liquides résultent de l'action de l'eau sur le tissu musculaire, et nous venons de voir que cette action est au moins assez complexe.

Au contraire, la simple compression de la viande fait exsuder un liquide désigné sous le nom de myosérum et qui correspond évidemment au sérum sanguin.

En effet, après coagulation de la myosine, il reste une certaine quantité d'albumine en dissolution dans un liquide aqueux riche en sels ; le tout est par conséquent comparable au phénomène qui se passe lors de la coagulation du sang.

D'ailleurs le plasma musculaire de Kuhne se dédouble par coagulation en myosine et en sérum, et ce plasma musculaire a déjà été étudié par Halliburton, etc.

J'ai facilement effectué l'extraction du myosérum en comprimant à 20 kilogrammes par cq. de la viande coupée en morceaux et les quantités de jus que l'on obtient varient dans les proportions suivantes (pour 1 kilogramme de viande) :

B	341	cmc.
C	350	—
A	353	—

Soit en moyenne 35 p. 100 de myosérum. Avec des pressions plus faibles la quantité de jus obtenu a été de 20 p. 100 environ.

D'autre part, on obtient une plus grande proportion de liquide, et plus facilement, en employant la viande congelée.

Armand Gautier, dans une étude faite sur les viandes frigorifiées, avait montré qu'abandonnées à la température ordinaire, celles-ci, en se réchauffant, laissaient exsuder une certaine proportion d'un liquide rouge, albumineux, surtout abondant chez le bœuf, en bien plus grande quantité que dans le cas de la viande ordinaire.

Armand Gautier a trouvé les chiffres suivants par kilogramme de viande :

	Proportion d'exsudat. centim. cub.
Bœuf ordinaire.	33
— frigorifié.	113
Mouton frigorifié. . . .	58

Nous avons trouvé, dans une expérience, pour un kilogramme de viande de bœuf congelé, 150 grammes de liquide.

Mais la quantité de liquide augmente dans des proportions singulières si l'on fait suivre le dégel d'une forte compression.

804 grammes de viande gelée abandonnés 24 heures à la température du laboratoire ont laissé exsuder 85 cc. de jus. Fortement comprimé, le bloc de viande dégelée m'a donné encore 342 cc. de sérum.

Dans une autre expérience 910 grammes de viande congelée, abandonnée au dégel, donnent par écoulement simple 104 cc. et par pression 287 cc. Les compositions de ces différents produits sont sensiblement les mêmes.

Le plasma musculaire obtenu de quelque façon que ce soit est un liquide très riche en albumine et en sels.

A. Gautier a donné pour composition de 100 grammes d'exsudat frais :

Globulines précipitables par le sulfate d'ammoniaque saturé en excès.	4,23
Albumine coagulable à 100° sans les globulines précédentes.	1,20
Peptones.	3,47
Collagène spécial coagulant vers 37°	0,49
Autres matières organiques, ferments, etc.	0,45
Sels solubles	1,29
— insolubles.	0,06
Eau	88,81

Par précipitation par l'alcool à chaud, nous avons séparé les matières azotées en une fraction soluble et une fraction insoluble; les proportions trouvées ont été les suivantes :

Pour 804 grammes de viande congelée abandonnée 24 heures dans le laboratoire :

SÉRUM ÉCOULÉ PAR DÉGEL : 85 cc.

	Par litre.	Par 85 cc. de jus.	Par kg. de viande.
Azote total......	14,28	1,215	1,520
— précipité ...	9,59	0,815	1,020
— soluble....	4,48	0,381	0,475

SÉRUM ÉCOULÉ PAR PRESSION : 342 cc.

	Par litre.	Par 348 cc. de sérum.	Par kg. de viande.
Azote total......	11,76	4,02	5,025
— précipité ...	7,49	2,57	3,20
— soluble....	4,20	1,43	1,80

Pour 910 grammes de viande congelée abandonnée 24 heures à la température du laboratoire :

SÉRUM ÉCOULÉ PAR DÉGEL : 104 cc.

	Par litre.	Par 104 cc. de sérum.	Par kg. de viande.
Azote total......	15,40	1,60	1,78
— précipité ...	11,48	1,18	1,31
— soluble....	3,96	0,41	0,46

SÉRUM ÉCOULÉ PAR PRESSION : 287 cc.

	Par litre.	Par 287 cc. de jus.	Par kg. de viande.
Azote total......	12,44	3,60	4,00
— précipité ...	8,67	2,20	2,55
— soluble....	3,50	1,00	1,11

D'autre part la simple compression, agissant sur la viande de bœuf ordinaire de nos pays, provoque par exemple :

Pour 750 grammes de viande, l'exsudation de 265 cc. de sérum qui m'ont donné à l'analyse :

	Par litre.	Par 265 cc. de sérum.	Par kg. de viande.
Azote total......	16,80	4,46	5,93
— précipité ...	12,20	3,18	4,24
— soluble....	4,38	1,16	1,54

En résumé 1 kilogramme de viande donne donc pour la totalité du sérum :

	Viande congelée.		
	I	II	Viande fraîche.
Azote total.	6,545	5,780	5,930
— précipité. . . .	4,220	4,010	4,240
— soluble.	2,275	1,570	1,540

Ces chiffres, suffisamment voisins les uns des autres, montrent l'identité de composition et permettent d'admettre une moyenne de 6 p. 100 d'azote total, comprenant 4,2 d'azote précipité et 1,8 d'azote soluble.

Le sérum musculaire, bien que nous le voyions très riche en albumine, possède la curieuse propriété de filtrer avec la plus grande facilité, aussi rapidement que de l'eau ordinaire.

Cette facilité de filtration permet de l'obtenir privé de graisse et de tout élément morphologique. Il se prend en masse lorsqu'on le chauffe.

Déjà vers 48°, se manifeste un léger trouble qui rend la filtration plus difficile.

La coagulation augmente au fur et à mesure qu'on augmente la température ; à 58°, elle est déjà presque complète ; elle est totale à 80°.

Le point de congélation oscille entre — 0,6 et — 0,7.

La densité de ce liquide varie entre 1,028 et 1,040. Cette densité varie d'ailleurs pour une même viande suivant le myosérum que l'on étudie, myosérum qui s'écoule au début de l'expression, au milieu ou à la fin. Voici quelques chiffres relatifs à ces résultats :

5 *juillet*. Quantité de viande pressée, 2 kgr.

	Quantités. cent. cub.	Densités.
Myosérum de 1er écoulement. . .	150	1,0285
— 2e — . . .	170	1,0345
— 3e — . . .	170	1,0375

6 *juillet.* Quantité de viande pressée, 4 kgr.

	Quantités. cent. cub.	Densités.
Myosérum de 1er écoulement. . .	294	1,0395
— 2e — . . .	207	1,0405
— 3e — . . .	250	1,0365

7 *juillet.* Quantité de viande pressée, 3 kgr.

Liquide écoulé.	1 000 cc.
Densité	1,0285

9 *juillet.* Quantité de viande pressée, 3 kgr.

Liquide écoulé.	750 cc.
Densité	1,033

La réaction du myosérum est amphotérique. Il est coloré en rouge par une *myohématine* qui, évaluée colorimétriquement, correspond sensiblement à 1 gramme par litre d'hémoglobine.

Nous avons cherché à obtenir quelques autres myosérums, en particulier celui de chien :

Un chien de 27 kilogrammes est sacrifié par hémorragie; le corps est lavé par hydrotomie par le passage de 4 litres d'eau. 2 kilogrammes de muscles sont détachés de cet animal et on obtient environ 250 grammes d'un myosérum un peu trouble, coloré également en rouge, de densité 1,011, précipitant abondamment par la chaleur; c'est un liquide analogue en tous points au myosérum de bœuf.

Les réactions principales du myosérum sont les suivantes :

L'acide azotique le coagule en masse. L'acide sulfurique, à la dose de 0,5 p. 100 ne produit rien, mais à celle de 0,75 p. 100, il y a déjà un commencement de coagulation. Pour une teneur à peine plus élevée, il y a prise en masse et le coagulum se redissout dans l'acide sulfurique concentré avec production d'une coloration rouge. 2 p. 100 d'acide acétique ne donnent pas de coagulation immédiate, mais en présence

de 2 p. 100 de chlorure de calcium, il y a coagulation en masse.

Le myosérum très frais renferme des traces de glucose; il rougit par l'oxygène et noircit sous l'influence d'un courant d'acide carbonique.

Abandonné à lui-même, il devient de plus en plus foncé. C'est un liquide extrêmement altérable : en été, il est altéré en une heure ou deux; à 0°, il ne se conserve guère au delà de 48 heures.

Au point de vue physiologique, la toxicité du sérum musculaire présente des particularités assez singulières : le sérum musculaire tue les animaux à des doses variables suivant la saison, en amenant une congestion intense de la muqueuse intestinale.

Toxicité du myosérum. — Nous avons fait un très grand nombre d'injections intraveineuses à des animaux pour établir la valeur exacte de cette toxicité. Dans les lignes qui suivent, nous résumerons rapidement ces différentes expériences ; nous en donnerons quelques-unes parmi les plus typiques avec tous les détails qù'elles comportent, afin de bien montrer les phénomènes que l'on observe dans ce cas.

27 *juin.* — CRONSTADT. 7 kil. 300. Reçoit 14 cc. de myosérum. Pas malade immédiatement, mais baisse de poids. Le 2 juillet, pèse 6 kil. 700.

3 cc. par kilog. Survit.

27 *juin.* — MOSCOU. 7 kil. 300. Injection dans la veine de 21 cc. de sérum. Pas malade.

3 cc. par kilog. Survit.

29 *juin.* — NAPLES (tuberculeux). 10 kilog. Injection de 150 cc. A 6 heures. Très malade, vomissements, diarrhée, insensible, meurt à 7 h. 15.

14,5 cc. par kilog. Mort après 1 h. 15.

29 *juin.* — CAMBRIDGE. 9 kil. 600. Injection de 150 cc. de sérum. diarrhée, vomissements, ténesme, meurt dans la nuit.

15 cc. par kilog. Mort au bout de 12 heures.

30 *juin.* — Lee. 10 kil. 300. Injection de 75 cc. de jus dans la veine. Meurt dans la nuit. A l'autopsie, hémorragie intestinale.

7 cc. par kilog. Mort au bout de 12 heures.

30 *juin.* — Oxford. 9 kil. 400. Injection de 40 cc. dans la veine. Le lendemain, température 30°,5, très faible et très malade, gémissant. A 6 heures du soir, respiration angoissée, ne peut plus se tenir sur ses pattes; inspiration et expiration spasmodiques, absolument insensible, mourant. On le tue par saignée. Le sang ne se prend en filaments qu'au bout de 4 à 5 minutes, la coagulation n'est complète qu'après 50 minutes.

4 cc.25 par kilog. Mort au bout de 24 heures.

3 *juillet.* — Cronstadt, déjà injecté, 6 kil. 800. Injection de 15 cc. Un peu malade. Le 7 juillet pèse 6 kil. 300. Survit finalement.

4 *juillet.* — Moscou. 6 kil. 800, déjà injecté. Injection de 15 cc. de sérum. Pas malade, mais ne mange pas les jours suivants. Le 7 juillet, pèse 6 kil. 600, semble malade, mais se remet néanmoins dans la suite.

2 cc. par kilog. Survit.

4 *juillet.* — Smolensk. 10 kil. Injection de 20 cc. Un peu malade. Vomissements, soif, diarrhée, ténesme rectal, etc.

2 cc. par kilog. Survit.

4 *juillet.* — Grodno. 12 kil. 500. Injection de 30 cc. Vomissements, diarrhée, ténesme, 7 juillet pèse 11 kilog. Se remet.

2,5 par kilog. Survit.

7 *juillet.* — Simferopola. 15 kilog. Injection de 30 cc. de myosérum. Meurt au bout de 16 heures avec convulsions.

2 cc. par kilog. Mort en 26 heures.

7 *juillet.* — Ladoga. 10 kilog. Injection de 10 cc. Meurt dans la nuit.

1 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

17 *juillet.* — Texas. 5 kilog. 600. Injection de 22 cc. 5 de myosérum dilué dans son volume d'eau. Vomissements et diarrhée. Meurt dans la nuit.

4 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

23 *juillet.* — Kentucky. 8 kil. 500. Injection de 40 cc. de myosérum de chien, tué depuis 1 heure et demie seulement. Très malade immédiatement après l'injection, presque paraplégique, diarrhée et vomissements répétés. Meurt dans la nuit.

4,7 par kilog. Mort en 12 heures.

5 *décembre*. — Blœmfontein. 8 kil. 300. Reçoit 48 cc. de sérum musculaire. Vomissements, diarrhée. Triste et abattu. Survit.

5,8 par kilog. Survit.

5 *décembre*. — Mafeking. 8 kilog. Injection de 42 cc. de myosérum. Pen d'effet tout d'abord, puis vomissements et défécation. Le 12 décembre il pèse 6 kil. 500 et paraît très malade. Température, 37°. Mort le 15 décembre à 4 heures de l'après-midi. Intestin petit, contracté, hémorragique. Le sang est noir, le foie aussi, contracté. On constate dans la moelle et le cerveau des hémorragies méningées. Il y a un excès de liquide céphalo-rachidien dans le bulbe.

5,25 par kilog. Mort en 10 jours.

6 *décembre*. — Gênes. 20 kilog. Reçoit 100 cc. de myosérum frais. Mort dans la nuit. Congestion pulmonaire, peu de congestion intestinale.

5 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

6 *décembre*. — Ladysmith. 10 kilog. Reçoit 60 cc. de sérum frais. Mourant le soir, meurt dans la nuit. Congestion intestinale intense, poumons normaux.

6 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

6 *décembre*. — Kimberley. 12 kilog. Reçoit 72 cc. de myosérum laissé pendant 3 heures à l'étuve à 35°. Au bout de 40 cc., vomissements. A la fin de l'injection, paraît très abattu, mort dans la nuit. Congestion intestinale intense, poumons normaux.

6 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

7 *décembre*. — Delagoa. 22 kilog. Injection de 88 cc. de myosérum. Vomissements, mais ne paraît d'abord pas très malade. Défécation modérée. Le lendemain, assez malade, soif ardente. Meurt dans la nuit du 9 au 10 décembre.

4 cc. par kilog. Mort en 60 heures.

7 *décembre*. — Cassel. 11 kil. 500. Reçoit 17 cc. Défécation assez abondante, frissons. Le lendemain, assez malade. Albuminurie. 10 décembre, poids, 10 kil. 500. Survit.

1,5 par kilog. Survit.

8 *décembre*. — Heidelberg. 12 kilog. Injection de 20 cc. de sérum musculaire filtré très frais. Défécation immédiate et vomissements. Le 10 décembre, ne va pas trop mal ; poids, 11 kilog. Survit.

1,6 par kilog. Survit.

8 *décembre*. — Tugela. 12 kil. 300. Injection de 80 cc. de sérum musculaire filtré frais. Très malade. Mort dans la nuit du 9 au 10 décembre.

6,5 par kilog. Mort en 36 heures.

8 *décembre.* — Vaal. 9 kil. 600. Injection de 35 cc. de sérum musculaire. Malade, se remet cependant; le 10, va bien ; poids, 8 kil. 700.

3,5 par kilog. Survit.

10 *décembre.* — Zoulou. 7 kilog. Injection de 10 cc. de plasma concentré par congélation, de telle sorte que 1 cc. équivaut à 3 cc. de sérum. Mort dans la nuit.

4,5 par kilog. Mort en 12 heures.

11 *décembre.* — Hambourg (tuberculeux). 13 kilog. Injection de 42 cc. de sérum musculaire; le lendemain ne paraît pas malade. Survit.

3 cc. par kilog. Survit.

11 *décembre.* — Zambèze. 6 kilog. Injection lente et méthodique de sérum musculaire. Avant l'expérience, le pouls est à 82; respiration = 20. De 3 h. 55 à 4 h. 10, injection de 20 cc.; vomissements, frissons, pouls à 102; respiration à 24. A 4 h. 20, 15 cc. injectés; vomissements, défécation; nouvelle injection de 15 cc. à 4 h. 50, pouls à 100, respiration à 100; à 4 h. 52, injection de 5 cc. affaiblissement extrême, anesthésie presque complète, respiration profonde; la pression sanguine est faible, on fait une hémorragie de 100 grammes, la respiration devient asphyxique; syncope respiratoire très longue, puis le cœur se remet à battre, la respiration reprend asphyxique, s'arrête de nouveau, le cœur continue à battre quelque temps encore, puis s'arrête. A l'autopsie, hémorragie péritonéale, intestins gorgés de sang; le sang s'est mal coagulé, pas de sérum le lendemain.

9,1 par kilog. Mort en deux heures.

11 *décembre.* — Léopold. 9 kilog. Reçoit 27 cc. de myosérum, le lendemain paraît très malade, paraplégie, sensibilité conservée, température 32°,5. Mort dans la nuit du 12 au 13 décembre.

3 cc. par kilog. Mort en 2 jours.

11 *décembre.* — Spionkop. 16 kilog. Reçoit 50 cc. de sérum musculaire filtré, aussitôt après l'injection, très malade, meurt rapidement. Intestin peu congestionné. Poumon congestionné, caillots dans la veine cave et le cœur, foie normal.

3 cc. par kilog. Mort en 2 heures.

11 *décembre.* — Natalia. 12 kilog. Injection de 36 cc. de sérum. Le lendemain assez malade, soif ardente; ne mange pas. Le 14 décembre très malade, soif ardente. Mort dans la nuit du 18 au 19, légère congestion à la base du poumon. Intestin, péritoine et estomac congestionné; pas de liquide péritonéal. Œdème des pattes.

3 cc. par kilog. Mort en 8 jours.

13 *décembre.* — Blœmfontein. 6 kilog. 400. déjà injecté. Injection

VARIATION DE LA TOXICITÉ DU MYOSÉRUM
SUIVANT L'ÉPOQUE DE L'ANNÉE

FÉVRIER.			MARS.			JUIN.		
Origène.. .	16	survit.	Horus . . .	10	mort en 12 h.	Cambridge	15	mort en 12 h.
Isis	15	mort en 3 sem.	Ménès. . .	10	mort en 12 h.	Naples.. .	14,5	mort en 1 h.
Moïse . . .	13	mort en 5 jours.	Mycerinus.	8	mort en 2 jours.	Lee. . . .	7	mort en 12 h.
D'Aubigné .	12	survit.	Sémiramis .	7	mort en 7 jours.	Oxford . .	4,25	mort en 24 h.
Sémiramis .	6	—	Rabelais. .	7	survit.	Moscou. .	3	survit.
Osiris . . .	5	—				Cronstadt .	2	—
Ruy Blas .	3,5	—						
Ruy Blas .	1	—						
Guritan . .	1	—						
Toxicité voisine de 13.			Toxicité voisine de 7.			Toxicité voisine de 4.		

JUILLET.			DÉCEMBRE.					
Kentucky. .	4,7	mort en 12 h.	Zambèze . . .	9,1	m. en 2 h.	Delagoa . . .	4,0	mort en 60 h.
Texas. . . .	4	mort en 12 h.	Niger.	8,0	m. en 12 h.	Blœmfontein .	4,0	survit.
Grodno . . .	2,5	survit.	Tanganyika. .	8,0	m. en 20 h.	Vaal	3,5	—
Simferopola.	2	mort en 16 h.	Tugela	6,5	m. en 36 h.	Spionkop. . .	3,0	—
Smolensk . .	2	survit.	Ladysmith . .	6,0	m. en 12 h.	Natalia. . . .	3,0	—
Cronstadt . .	2	—	Kimberley . .	6,0	m. en 12 h.	Léopold . . .	3,0	—
Moscou . . .	2	—	Blœmfontein. .	5,8	survit.	Hambourg . .	3,0	—
Ladoga . . .	1	mort en 12 h.	Mafeking . . .	5,25	m. en 10 j.	Mexico. . . .	3,0	—
			Gênes.	5,0	m. en 12 h.	Heidelberg. .	1,6	—
			Zoulou	4,5	m. en 12 h.	Cassel	1,5	—
Toxicité voisine de 2.			Toxicité voisine de 4.					

de 25 cc. de sérum musculaire de chien. Pas de vomissements ni de défécation, urine albumineuse, claire, abondante, légèrement teintée par hémoglobine. Défécation diarrhéique non hémorragique. Vomissements. Survivant le lendemain. Va bien.

4 cc. par kilog. Survit.

13 *décembre*. — Niger. 8 kilog. Injection de 65 cc. Ne paraît pas très malade. Mort le lendemain à midi. Intestins presque normaux, sang noir et poisseux.

8 cc. par kilog. Mort en 20 heures.

15 *décembre*. — Tanganyika. 10 kilog. Injection de 80 cc. de jus, mort dans la nuit. Intestins congestionnés, hémorragie péritonéale intense; on trouve dans le péritoine une grande quantité de sérum.

8 cc. par kilog. Mort en 12 heures.

26 *décembre*. — Mexico. 17 kilog. Injection de 51 cc. de sérum, le lendemain va bien.

3 cc. par kilog. Survit.

5 *février*. — Ruy Blas. 15 kil. 600. Injection de 16 cc. de jus filtré frais. Le 13 février pèse 14 kilog. Survit.

1 cc. par kilog. Survit

5 *février*. — Guritan. 12 kilog. 12 cc. de sérum. Pas malade. Le 15 février, pèse 10 kilog.

1 cc. par kilog. Survit.

7 *février*. — Moïse. 10 kilog. Injection de 130 cc. de sérum (mélangé avec la moitié de son volume d'extrait de foie). Vomissements. Paraît malade. Meurt le 12 février. Intestins peu congestionnés.

13 cc. par kilog. Mort en 5 jours.

8 *février*. — D'Aubigné. 8 kil. 400. Injection de 120 cc. de sérum (additionné de la moitié de son volume d'extrait hépatique). Le 15 février pèse 7 kilog. Se remet.

12 cc. par kilog. Survit.

9 *février*. — Origène. 8 kilog. Injection de 125 cc. de myosérum ayant traversé par circulation artificielle le foie isolé d'un autre animal. Nul effet, même pas de vomissements; un peu de diarrhée. Hématurie; le 15 février pèse 6 kil. 700.

16 cc. par kilog. Survit.

12 *février*. — Isis. 13 kilog. Injection de 195 cc. de sérum ayant passé pendant 4 heures dans le foie isolé, frais et hydrotomisé d un autre chien.

Un peu de diarrhée mais peu malade. Va bien le 14 février.

15 par kilog. Mort le 9 mars à midi.

12 *février*. — Osiris. 12 kilog. Injection de 60 cc. de myosérum pur. Le chien n'est pas malade. L'urine présente un peu d'albumine et de sang. Ni diarrhée, ni vomissements.

5 par kilog. Survit.

12 *février*. — Sémiramis. 14 kilog. Injection de 70 cc. Aucun symptôme.

5 par kilog. Survit.

13 *février*. — Sésostris. 18 kilog. Injection de 108 cc. de sérum additionné de 25 cc. d'eau. Paraît un peu malade, se remet rapidement. Le 25 février, 18 kilogrammes.

6 par kilog. Survit.

13 *février*. — Ruy Blas (déjà injecté). 14 kilog. Injection de 50 cc. Va bien; le 15 février, pèse $12^{kg},400$, puis se remet.

3,5 par kilog. Survit.

4 *mars*. — Rabelais. Déjà injecté. 9 kilog. Injection de 63 cc. de sérum de bœuf. A peine malade. Va bien le lendemain.

7 par kilog. Survit.

4 *mars*. — Sémiramis. Déjà injectée. 11 kilog. Injection de 77 cc. de sérum additionné de 231 cc. d'eau. Survit le lendemain; morte le 12 mars. Intestins légèrement congestionnés.

7 par kilog. Morte en 7 jours.

7 *mars*. — Mycérinus. $6^{kg},500$. Injection de 52 cc. de sérum étendu de 2 fois son volume d'eau. Vomissements, urine sanguinolente, trouvé mort le 9 mars au matin. Intestins et péritoine congestionnés et sanglants.

8 par kilog. Mort en 2 jours.

11 *mars*. — Ménès. 11 kilog. Injection de 110 cc. de sérum musculaire normal étendu de 2 fois son volume d'eau. Mort dans la nuit. Intestins très congestionnés.

10 par kilog. Mort en 12 heures.

11 *mars*. — Horus. 11 kilog. Injection de 110 cc. de sérum normal étendu de 2 fois son volume d'eau. Mort dans la nuit. Intestins très congestionnés.

10 par kilog. Mort en 12 heures.

Nous avons résumé les expériences qui précèdent dans le tableau ci-joint où les quantités sont exprimées en cc. de myosérum par kilogramme (p. 95).

En résumé, la toxicité du myosérum exprimée en cc. par kilogramme est, suivant les différents mois :

Février	13
Mars	7
Juin	4
Juillet.	2
Décembre	4

Mais, pour rendre ces chiffres plus comparables, nous avons essayé de les rapporter à la quantité de viande dont le sérum est extrait.

Dans les expériences que nous décrivons ci-dessous les chiffres sont donnés non pas en quantité de sérum injectée, mais bien en quantité de viande dont ils représentent l'extrait : les résultats sont bien plus comparables et bien plus nets.

Dans ces conditions, 1 gramme de viande représente environ 1 cc. de sérum.

16 *février*. — Klondyke. 6 kilog. Injection *in* veine de 240 cc. de sérum dilué à 1 cc. 1 gramme de viande.

40 par kilog. Survit.

(Équivalent à 6,4 environ de myosérum non dilué.)

16 *février*. — Hudson. 9^{kg},500. Injection de 200 cc. de myosérum dilué.

20 par kilog. Survit.

(Correspond à 3,3 de sérum non dilué.)

16 *février*. — Rhamsès. 16^{kg},300. Injection de 160 cc. de sérum dilué.

10 par kilog. Survit.

(1,7 de sérum non dilué.)

19 *février*. — Guritan. Déjà injecté. 10 kilog. Injection de 400 grammes de liquide dilué.

40 par kilog. Survit.

19 *février*. — Salluste. 9^{kg},500. Injection de 475 cc. de sérum dilué

50 par kilog. Survit.

19 *février*. — Rabelais. 10 kilog. Injection de 300 cc. de liquide dilué.

30 par kilog. Survit.

22 *février.* — Chéops. 12 kilog. Injection de 720 cc. de sérum dilué.
60 par kilog. Survit.

23 *février.* — Origène. Déjà injecté. 6kg,700. Injection de 368 cc. de sérum dilué.
55 par kilog. Survit.

23 *février.* — Camarera. 4 kilog. Injection de 260 cc. de sérum dilué
65 par kilog. Survit.

20 *juin.* — Rabelais. 9kg,400. Injection de 120 cc. de sérum dilué à 1 cc. = 1 gramme de viande.
13 cc. par kilog. Mort en 24 heures.

22 *juin.* — Charybde. 10kg,300. Injection de 225 cc. de sérum dilué.
21 grammes par kilog. Mort en 12 heures.

17 *juillet.* — Toutmès. 5kg,600. Injection de 66cc,5.
12 grammes par kilog. Mort en 12 heures.

En résumé, la toxicité et la non-toxicité du sérum musculaire suivant les saisons est donc établie par le tableau suivant (exprimée en grammes de viande par kilogramme d'animal) :

Hiver. Février.			Eté. Juin.			
Camarera. . .	65	Survit.	Rabelais. . .	13	Mort	24 h.
Chéops.	60	—	Charybde. . .	21	—	12 h.
Origène. . . .	55	—	Juillet.			
Salluste. . . .	50	—	Toutmès. . .	12	Mort	2 h.
Guritan. . . .	40	—				
Klondyke. . . .	40	—				
Hudson. . . .	20	—				
Rhamsès. . . .	10	—				

Il est bien entendu que, dans l'un et l'autre cas, la viande et le sérum ne semblaient avoir en apparence aucune altération et qu'ils présentaient toujours la même odeur, la même saveur, la même couleur.

Nous avons essayé de même la toxicité du myosérum sur

des lapins aux différentes époques de l'année et voici quelques résultats obtenus à ce sujet :

	Injections à des lapins.		
En février.	4	par kilog.	survit.
—	6,3	—	—
En mars.	20	—	mort en 48 h.
—	14,5	—	survit.
—	10	—	—
—	5	—	—
En juillet.	20	—	mort en 1 h.
—	11	—	— 8 h.
—	10	—	— 12 h.
—	4,2	—	— 36 h.
—	3	—	— 12 h.

En résumé nous voyons que la toxicité du myosérum varie périodiquement avec les saisons, qu'elle présente un maximum en juillet, un minimum au mois de février.

Action thérapeutique du myosérum. — L'influence du myosérum sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du chien a été déterminée par Ch. Richet et Héricourt qui ont montré que son action était identique à celle de la viande crue et aussi efficace. Nous ne reviendrons pas sur ces expériences.

Conclusions partielles relatives au § I. — En résumé, nous avons pu établir dans ce chapitre :

1° La composition moyenne de la viande crue que nous donnions à nos animaux et sa valeur thermodynamique, sensiblement constante à condition de la dégraisser soigneusement. Cette valeur thermodynamique est égale à 100 calories pour 100 grammes de viande ;

2° Les procédés d'extraction, la composition chimique, les propriétés du sérum musculaire ;

3° La toxicité de ce sérum et la variation de cette toxicité suivant l'époque de l'année ;

4° Les propriétés des macérations à froid et à différentes températures de la viande crue dans l'eau.

§ II

Action de la cuisson sur la viande.

Nous avons été tout naturellement conduits à rechercher quelle influence pouvait exercer la cuisson sur la viande, au point de vue alimentaire, et cette étude nous a amené à quelques résultats intéressants.

Nous avons vu, dans le paragraphe précédent, l'influence de la température sur la composition chimique des liquides de macération du tissu musculaire, et nous devions donc étudier la cuisson à différentes températures.

Composition chimique et valeur thermodynamique de la viande cuite à 60°. — Nous avons tout d'abord soumis de la viande à une coction incomplète à 60° pendant 2 heures. La viande était maintenue à cette température, en vase clos, par un bain-marie bien réglé. Elle laissait exsuder alors une certaine proportion d'un liquide rouge qui renfermait p. 100 :

Azote total.	0,91
Albumine	4,83
Cendres.	3,2

100 grammes de viande crue laissée deux heures à l'étuve à 60° donnent 29 cc. environ de liquide renfermant 6 grammes de matières sèches solides en suspension. Ces 29 cc. renferment :

Extrait sec	5,51
Albumine.	1,4
Azote total.	0,26
Cendres.	0,92

La composition chimique de la viande répond, pour

les 65 grammes produits avec 100 grammes de produit initial :

Extrait sec.	26
Eau.	39
Azote total	3,38
Cendres.	0,69

Dans ces conditions, si l'on fait le calcul des calories de la même façon que nous l'avons fait pour la viande crue, on trouve que l'équivalent thermodynamique, pour 100 grammes de viande à 60°, est de 110 calories.

Toxicité des sérums préparés à 58°. — Nous avons cherché à déterminer la toxicité des jus de viande préparés à 58°-60°, par injections à des chiens, fin mars et avril.

La viande est maintenue à 58° pendant vingt heures avec son volume d'eau ; on filtre, et on procède à l'injection intraveineuse habituelle.

13 *mars*. — Salluste. 9 kilog. Reçoit 180 cc. de ce jus, soit 20 par kilogramme d'un liquide équivalent à 26 grammes de viande. N'est pas très malade, et survit.

13 *mars*. — Rabelais. Reçoit 14 cc. par kilogramme du même liquide, équivalent à 10 grammes de viande. N'est pas malade, et survit.

18 *mars*. — Aménophis. 9^{kgr},500. Injection de 170 cc. de myosérum (1 gr. de viande = 0^{cm},7 de sérum), soit 18 cm. (= 24^{gr},5) par kilogramme. Mort le 20 mars.

18 *mars*. — Apis. 5^{kgr},500. Injection de 77 cc. du même liquide, soit 14 cc. = 20 grammes de viande par kilogramme. Trouvé mort le lendemain.

20 *mars*. — 2 kilog. de viande laissés vingt-quatre heures de 58° à 68° donnent 2 270 cc.

20 *mars*. — Chéops. 12 kilog. Déjà injecté. Reçoit 500 cc. de ce liquide, correspond à 440 grammes de viande, soit 36 grammes de viande par kilogramme. Survit.

3 kilog. de viande chauffés, avec 1 500 grammes d'eau, pendant vingt-quatre heures à 57°, donnent 2 200 grammes de liquide. 1 gramme de viande = 0,73 cc. de sérum.

28 *mars*. — Guritan. (Ancien chien.) 10 kilog. Reçoit 300 cc. de ce liquide. soit 420 grammes de viande ; soit 42 grammes par kilogramme. Mort immédiate.

3 *avril.* — TOUTMÈS. 15 kilog. Reçoit 315 cc. d'un jus à 59°, correspondant à 35 grammes de viande par kilogramme d'animal. Mort le lendemain.

3 *avril.* — HUDSON. 9 kilog. (Ancien chien.) Reçoit 155 cc. du même liquide, soit 25 grammes de viande par kilogramme d'animal. Mort le lendemain. Peu de chose aux intestins. Plèvre très congestionnée.

5 *avril.* — LOUQSOR. $9^{kgr},500$. Reçoit 100 cc. de jus laissé deux heures à 54°, tels que 100 cc. = 200 grammes de viande, soit 20 grammes par kilogramme. Mort en douze heures.

5 *avril.* — MINOTAURE. 4 kilog. 33 cc. de jus à 48°, tels que 1 gramme de viande = $0^{cc},41$, soit 77 grammes de viande par kilogramme. Mort dans la nuit.

19 *avril.* — PTOLÉMÉE. $15^{kgr},500$. (Déjà injecté.) Reçoit 1 000 cc. de liquide à 58°, représentant 600 grammes de viande; soit, par kilogramme, 65 cc. de liquide, et 100 grammes de viande.

A la fin de l'injection, urine très abondante, rouge brun, très trouble, albumineuse,

Mort immédiate.

2 *mai.* — CÉPHALONIE. 12 kilog. (Ancien tuberculeux.) Reçoit 120 cc. de myosérum à 60°, non étendu d'eau; soit, par kilogramme, 10 cc. de jus, correspondant à 50 grammes de viande. Mort le lendemain; intestins très congestionnés, congestion des plèvres, du foie, sang dans le péritoine.

Si nous comparons ces chiens avec deux chiens injectés à la même époque avec du sérum à froid, nous trouvons :

21 *mars.* — ORIGÈNE. (Ancien chien.) Injection de 15 cc. = 15 grammes de viande par kilogramme. Survit.

21 *mars.* — SALLUSTE. (Ancien chien.) $9^{kgr},800$. Injection de 72 cc. de sérum à la température ordinaire, tel que $0^{cc},4$ = 1 gramme; soit 18 grammes de viande par kilogramme. Mort en douze heures.

En résumé, nous pouvons représenter la toxicité des sérums préparés à froid et à chaud dans le tableau suivant :

MYOSÉRUM ORDINAIRE

		grammes.		
21 mars. . .	Origène	15 par kilog.	survit.	Toxicité voisine de 16.
— . . .	Salluste	18 —	mort.	

JUS A 57-60°.

		grammes.		
19 avril . . .	Ptolémée	100 par kg.,	mort immédiate.	Toxicité voisine de 16.
2 mai. . . .	Céphalonie	50 —	— en 24 h.	
28 mars . . .	Guritan	42 —	— immédiate.	
3 avril. . . .	Toutmès	35 —	— en 24 h.	
3 — . . .	Hudson	25 —	— en 20 h.	
18 mars . . .	Aménophis	24,5 —	— en 48 h.	
18 — . . .	Apis	20 —	— en 24 h.	
5 avril. . . .	Louqsor	20 —	— en 12 h.	
13 mars. . . .	Salluste	16 —	survit.	
13 — . . .	Rabelais	10 —	—	

Dans ce tableau, les toxicités sont données en grammes de viande ayant produit le jus toxique. Nous avons laissé de côté :

1° *Minotaure*, qui a reçu 77 grammes par kilogramme d'un sérum à 48°, et qui est mort en quelques heures ;

2° *Chéops*, qui a reçu 36 grammes par kilogramme d'un sérum préparé à 68°, et qui a survécu, les températures de ces deux préparations s'éloignant trop de 58°, moyenne de nos opérations habituelles. Elles confirment cependant les résultats généraux. Jusqu'à 60°, la toxicité du sérum n'a pas changé ; au delà, elle disparaît.

Nous arrivons à des résultats absolument identiques par la considération de la toxicité chez les lapins. Ainsi, au mois de juin, l'injection de myosérum chauffé à des lapins, injecté comparativement à du myosérum cru, a donné les résultats suivants :

Cru.	10 par kg.	mort en 12 h.
A 52°.	10 —	— —
A 60°.	8,5 —	survit.
A 78°.	12,5 —	—
Cru (en juillet). . .	3 —	mort en 12 h.

D'autre part, la viande cuite à 60° ne semble pas avoir perdu beaucoup de ses propriétés thérapeutiques ; et, comme

nous le verrons par la suite, nous avons pu assimiler la viande cuite à 60° à la viande crue, au point de vue des résultats que l'on obtient dans le traitement de la tuberculose.

Composition chimique et valeur thermodynamique de la viande cuite à 100°. — La cuisson de la viande à 100° se faisait en plaçant pendant deux heures la viande dans des vases de verre à l'intérieur d'une étuve à vapeur d'eau bouillante.

Dans ces conditions, il se forme un bouillon provenant des tissus musculaires. Ce bouillon n'est comparable que de loin avec le bouillon ordinaire.

Rappelons, pour mémoire, que A. GAUTIER, dans ses recherches sur l'alimentation, a trouvé pour ce bouillon la composition suivante :

Un kilogramme de viande moyenne de bœuf, médiocrement gras, donne $2^{l},500$ de bon bouillon laissant par litre de 19 à 25 grammes d'extrait sec contenant :

	gr.
Matière albuminoïde	7,5
Bases créatiniques	0,9
Xanthine et bases analogues	0,25
Acide myosique	0,04
Taurine	0,12
Inosite et glycogène	1,40
Acide lactique	0,20
Matières colorantes et odorantes indéterminées	4,60
Sels minéraux solubles	3,76
— insolubles	0,38
TOTAL	19,15

Ces sels minéraux avaient pour composition par litre de bouillon :

	gr.
Chlorure de potassium	0,72
— sodium	0,15
Sulfate de potasse	0,35
Phosphate de potasse	2,60
— de chaux	0,12
— de magnésie	0,23
— de fer	0,02

Les matières albuminoïdes du bouillon ordinaire sont des gélatines, des albumoses et des peptones qui se trouvent sensiblement dans la proportion suivante :

	gr.
Gélatines	1,72
Albumoses	0,48
Peptones	5,30

Dans le cas de notre préparation, sans eau, nous trouvions par litre de bouillon :

	gr.
Extrait sec	92
Cendres	23
Azote total	5,36

100 grammes de viande crue placés deux heures à l'autoclave donnent :

	gr.
Bouillon	42,5
Graisse surnageant le bouillon	1,9
Extrait sec restant sur le filtre	3
Viande cuite	52,5

Les 42gr,5 du bouillon contiennent :

	gr.
Extrait sec	3,91
Cendres	0,97
Azote total	0,227

Les 52gr,5 de viande renferment :

	gr.
Matière sèche	22,57
Eau	29,92
Azote total	3,36
Cendres	0,54

De plusieurs expériences, nous pouvons donner comme moyenne les chiffres suivants comme composition de 100 grammes de viande laissée deux heures à l'étuve à 100° et exprimée :

	gr.	gr.
Extrait sec	52,5	57
Eau	47,5	43
Azote total	6,6	6,4
Cendres	1,19	1,03

Si nous appliquons alors à la viande cuite le même calcul que précédemment pour déterminer sa valeur thermodynamique, nous trouvons le chiffre de 150 calories pour 100 grammes de viande.

Conclusions relatives au § II. — Les conclusions relatives à ce chapitre sont les suivantes :

1° Nous avons déterminé la composition moyenne et la valeur thermodynamique de la viande à 60°. Ce dernier chiffre est égal à 110 calories pour 100 grammes de viande,

2° Nous avons indiqué la composition chimique et les propriétés du myosérum qui s'écoule à cette température.

3° La toxicité de ce sérum ne paraît pas beaucoup diminuer jusqu'à la température de 58°. Au delà elle s'atténue rapidement et disparaît complètement, à 68°.

4° Nous avons déterminé la composition chimique et la valeur thermodynamique de la viande cuite à 100°, la composition chimique du bouillon qui en résulte; la valeur thermodynamique de la viande cuite à 100° est égale à 150 calories pour 100 grammes de viande.

§ III

Calcul de la ration alimentaire.

Nous avons établi dans le chapitre précédent la valeur thermodynamique des différentes sortes de viande. Comparativement à cette alimentation exclusivement carnée, nous avons donné à des chiens de la viande cuite mélangée à du pain et une bouillie faite de farine, lait et sucre.

Le pain était desséché et pulvérisé et sa composition correspondait alors à une valeur de 300 calories pour 100 grammes de matière.

Étant donnée la très grande difficulté que nous avions à faire absorber aux animaux une quantité bien déterminée

de cette substance, j'ai employé l'artifice suivant. La viande cuite soigneusement hachée était intimement mélangée au pain pulvérulent. L'ensemble formait alors un mélange homogène que les chiens mangeaient avec la plus grande facilité. La bouillie était formée de :

	gr.
Lait	75
Farine	12,5
Sucre	12,5
	100

Si l'on fait le calcul des valeurs thermodynamiques de ces éléments, on trouve que 100 grammes de bouillie correspondent à 140 calories.

En résumé, les chiffres que nous avons admis pour représenter la valeur de chaque aliment (au point de vue de son effet utile et de sa combustion réelle) sont les suivants :

Pour 100 grammes.

Viande crue.	100	calories.
— à 60°.	110	—
— cuite.	150	—
Pâtée.	140	—
Pain desséché.	300	—
Graisse	900	—

C'est d'après ces chiffres que sont calculées toutes les données des expériences qui suivent.

Nous représenterons dans la suite les quantités d'aliments absorbés par le chiffre représentant uuiquement leurvaleur en calories.

Et c'est sous cette forme que nous exprimerons les quantités de chaleur qu'ils absorbent. Ces chiffres cependant seront encore incorrects, car ils ne représentent pas les quantités de chaleur utilisée.

Il faut en effet tenir compte de l'engraissement et de l'amaigrissement des animaux : le nombre de calories utilisées n'est pas celui des calories ingérées, l'animal qui engraisse met en réserve une certaine quantité d'énergie qui

doit être éliminée de la somme totale des calories ingérées.

D'après LAWES et GILBERT, un engraissement de 100 grammes représente 65 grammes de graisse, soit $617^{cal.},5$, en chiffres ronds, 600 calories.

Au contraire, un animal qui maigrit brûle une certaine quantité de ses tissus, muscles et graisse, et la quantité d'énergie que cette combustion représente doit venir s'ajouter à celle que représentent les aliments.

D'après CHOSSAT et d'après VOIT, un amaigrissement de 100 grammes représente 300 calories. Ces chiffres sont évidemment un peu discutables. Peut-être pourrait-on soutenir que pour un animal qui présente des oscillations de poids alternativement dans un sens et dans un autre, il serait préférable de prendre seulement la moyenne de ces deux chiffres, soit 450 calories par 100 grammes d'augmentation ou de diminution. Cherchons à déterminer par suite la limite de l'erreur que nous faisons.

Pour des raisons énumérées ci-dessous nous rapportons les quantités de chaleur à la surface du corps exprimée en décimètres carrés. Supposons ainsi un chien de 10 kilogrammes dont la surface est de 52 dmq. Admettons en 10 jours une variation de poids 2,5 p. 100, soit de 250 grammes, nous aurons :

		calories.	
Pour 600 cal. par variation de 100 gr.	. . .	1 500	en 10 jours.
— 450 — (moy.) —	. . .	1 125	—
— 300 — —	. . .	750	—

	calories.		calories.
Soit par jour. . . .	150	et par dmq.	2,88
— . . .	112,5	—	2,16
— . . .	75	—	1,44

L'erreur, en prenant les deux chiffres extrêmes ou la moyenne, est donc inférieure à $0^{cal.},72$ par dmq.

Pour des variations plus considérables, nous avons alors affaire soit à des chiens qui sont en voie d'engraissement

continu, qui se portent très bien — et le chiffre de Lawes et Gilbert s'applique alors très exactement, — soit à des chiens qui dépérissent et s'amaigrissent sans cesse ; c'est alors le chiffre de Voit qui convient.

Ce sont donc ces chiffres que nous admettons. Pour un animal qui a maigri de 100 grammes nous ajouterons la 300 calories. Au contraire, pour un animal qui engraisse, nous diminuerons de 600 calories[1].

Un dernier point à décider consiste à déterminer l'unité à laquelle nous rapportons les quantités d'aliments ingérées ou utilisées.

Les quantités de calories n'ont pas été rapportées au poids de l'animal, mais bien à la surface cutanée. En effet, l'influence que le milieu extérieur exerce sur la thermogénèse est bien plus sous la dépendance de la surface qui met en relation le corps avec ce milieu extérieur que du poids même de l'individu, au moins chez des animaux au repos ou ne produisant qu'un travail relativement faible.

Regnault et Reiset ont mis les premiers ce fait en évidence, fait qui a été confirmé depuis par un certain nombre d'auteurs : Bergmann, Rambaut, Rübner surtout et, enfin, Ch. Richet.

La seule considération des poids conduit en effet suivant la taille à des résultats hétérogènes. Au contraire, celle des surfaces donne des chiffres comparables.

J'ai pu ainsi prendre 4 chiens de tailles très différentes, qui ont été soumis du 1er avril au 12 mai à des alimentations telles que leurs poids ont très peu varié.

		Poids. kgr.	Surface moyenne. dmq.
Viande cuite et pain.	Attila.	4 à 3,8	27
	Brutus.	33	108
Pâtée.	Flipote.	4,5	30
	Sottenville. . . .	18,5 à 19	80

1. J'ai adopté une mesure un peu différente, et, aussi bien pour l'engraissement que pour la dénutrition, j'ai admis 300 calories pour 100 grammes de poids vif (Voy. plus loin, p. 170). (Ch. R.)

Nous voyons que ces chiens, à l'exception de *Sottenville*, sont restés pour ainsi dire en équilibre thermique. Néanmoins nous devons corriger la ration alimentaire d'*Attila* qui sera augmentée de 600 calories; quant à celle de *Sottenville*, elle doit être diminuée de 3 000 calories.

Les quantités de calories rapportées à la surface sont résumées dans le tableau suivant :

	Viande cuite et pain.		Pâtée.	
	Attila.	Brutus.	Flipote.	Sottenville.
1-5 avril.	7,5	»	16,8	14,6
6-10 —	10,2	»	16,7	27,0
11-15 —	15,4	12,9	16,7	23,4
16-20 —	12,3	8,5	15,2	27,6
21-25 —	14,8	15,0	17,2	21,0
26-30 —	17,6	18,4	15,8	17,2
1-5 mai.	14,6	17,0	15,3	15,4
6-10 —	22,0	17,0	15,3	25,0
11-15 —	20,0	31,1	16,2	16,3
	134,4	119,9	143,2	188,5
Moyenne. .	14,9	17,1	18,1	21,9

Pour corriger ces chiffres par la considération de l'amaigrissement et de l'engraissement, il faut augmenter le chiffre d'*Attila*, diminuer celui de *Sottenville*. Ces corrections seront, pour *Attila*,

$$\frac{600}{27 \times 9} = 2,5.$$

pour *Sottenville*,

$$\frac{3\,000}{80 \times 9} = 4,2.$$

En résumé, la ration alimentaire sera par dmq :

Chiens de petite taille.	Attila.. . .	14,9 + 2,5 = 17,4	17,7
	Flipote. . .	18,1	
Chiens de grande taille.	Brutus. . .	17,1	17,4
	Sottenville.	21,9 — 4,2 = 17,1	

Ce sont ces chiffres qu'il faut définitivement adopter. On voit à quel point ils sont cohérents.

Si nous prenons au contraire pour unité le kilo, nous arrivons aux résultats suivants par kg. :

	Viande cuite et pain.		Pâtée.	
	Attila.	Brutus.	Flipote.	Sottenville.
1-5 avril.	180	»	650	345
6-10 —	317	»	450	477
11-15 —	484	252	688	490
16-20 —	375	139	510	575
21-25 —	462	236	580	430
26-30 —	555	294	530	310
1-5 mai.	475	166	515	310
6-10 —	712	377	515	500
11-15 —	675	500	436	325
	4 234	1 964	4 874	3 762
Moyenne. .	470	280	542	418

La correction portera encore sur *Attila* et *Sottenville.*

Pour *Attila* on aura à ajouter : 600 : 4 : 9 = 17.

Pour *Sottenville* il faudra retrancher : 3 000 : 19 : 9 = 11.

D'où, en rangeant les chiens par ordre de grandeur croissante on a :

	Kilogr.	Calories par kilogr.	Moyenne par kilogr.
Attila. . . .	4	470 + 17 = 487	Pour les chiens de petite taille : 514 calories.
Flipote. . .	4,5	542	
Sottenville .	19	418 — 11 = 407	Pour les chiens de grande taille : 343 calories.
Brutus. . .	33	280	

Nous voyons progressivement diminuer la quantité de calories par kilo au fur et à mesure que le poids de l'animal augmente. Cette considération entraîne, comme nous l'avons dit, la nécessité de se servir de la seconde unité.

Aussi, dans toutes les expériences qui vont suivre, rapporterons-nous tous nos chiffres à la surface des chiens ; cette surface a été calculée d'après la formule de MEEH

$$S = K \sqrt[3]{P^2}$$

P étant le poids de l'animal, S la surface, K une constante déterminée empiriquement et égale pour le chien à 11,2.

Enfin nous avons considéré les variations de poids pendant des périodes de cinq jours : doit-on prendre pour déterminer la surface le poids initial de l'animal, le poids final ou la moyenne? C'est à ce dernier chiffre que nous nous sommes arrêté comme étant celui qui éliminait le plus les causes d'erreur. *Tous les chiffres donnés se rapportent à la ration alimentaire de l'animal au repos.*

Conclusions relatives au § III. — Après avoir rappelé la valeur thermodynamique de chaque nature d'alimentation, nous avons indiqué les faits qui nous ont permis de calculer en calories la valeur de l'engraissement ou de l'amaigrissement et nous avons pu établir ensuite : *Que la ration alimentaire ne devait pas être rapportée au poids, mais à la surface de l'animal.*

§ IV

Influence de la température extérieure sur l'alimentation.

Depuis longtemps déjà, on sait de quelle façon intervient la température extérieure pour modifier la thermogénèse d'un animal.

Nous rappellerons à ce sujet les expériences nombreuses déjà de Ch. T. de Bavière, de Sigalas, de Bergonié et Sigalas, de Fredericq, de Colasanti, de Dittmar-Finkler, de Pettenkoffer et Voit, de Zuntz et Lévy, etc., enfin plus récemment, celles de Maurel et de Larguier des Bancels. Maurel, en expérimentant sur le hérisson, a cherché à montrer dans quelles proportions la ration d'entretien est modifiée par la température. Il a obtenu le rapport 2 à 3 entre la ration d'été et celle d'hiver.

Larguier des Bancels sur le pigeon est arrivé à des résultats analogues.

Les expériences que nous allons décrire avec quelques détails sont antérieures à ces dernières.

Alimentation des chiens en été. — Une première série de chiens a été étudiée du 11 juin au 28 juillet. Elle comprenait deux chiens à la viande crue, deux à la viande à 60°, deux à la viande cuite, trois à la pâtée.

Les résultats qu'ils ont donnés ont été les suivants. Les chiffres représentent la quantité de calories que les chiens ont absorbée en moyenne par jour pendant des périodes de demi-décades, exprimées par décimètre carré de surface.

	Viande crue.		Viande à 60°.		Viande cuite.		Pâtée.		
	Surya.	Siva.	Indra.	Çoukryana.	Hyderabad.	Brahma.	Kâli.	Vichnou.	Calcutta.
11-15 juin. .	7,6	14,4	10,4	7,8	8,8	10,8	34,6	13,6	»
16-20 — .	8,9	14,4	10,5	5,8	8,8	6,7	23,2	13,6	»
21-25 — .	10,0	12,0	10,7	5,7	8,0	13,6	39,0	13,6	10,2
26-30 — .	10,2	12,3	12,8	6,1	11,8	11,0	45,0	13,6	10,1
1-5 juillet.	7,8	13,8	14,7	7,9	11,0	18,6	29,2	13,6	10,1
6-10 — .	13,0	13,8	12,4	7,4	11,8	13,0	33,6	13,6	10,4
11-15 — .	11,2	13,6	15,4	13,4	14,0	11,6	24,8	13,6	10,6
16-20 — .	16,2	13,4	12,8	9,4	14,2	10,0	19,0	13,4	10,8
21-28 — .	20,0	13,2	20,0	11,6	17,7	9,2	25,8	21,6	11,0

Nous devons mettre en regard de ces chiffres les variations de poids de ces animaux, et nous avons ainsi :

Surya. . .	5,7- 5,6	Çoukryana. .	8,0-8,0	Kali. . . .	10,5-11,4
Siva.. . .	9,4-10,6	Hyderabad. .	5,6-5,6	Vichnou. .	14,0-14,5
Indra. . .	4,8- 5,4	Brahma. . .	4,0-3,3	Calcutta. .	5,8- 5,3

Si nous corrigeons les chiffres de l'alimentation par la considération de ces poids, nous arrivons aux résultats suivants :

	Viande crue.		Viande à 60°.		Viande cuite.		Pâtée.		
	Sûrya.	Siva.	Indra.	Çoukryana.	Hyderabad.	Brahma.	Kâli.	Vichnou.	Calcutta.
11-15 juin. .	11,0	12,0	10,4	7,8	9,5	10,8	28,9	13,6	»
16-20 — . .	8,9	9,6	10,5	5,8	9,7	13,8	28,9	13,6	»
21-25 — . .	10,0	12,0	10,7	5,7	11,8	13,8	29,1	13,6	10,2
26-30 — . .	10,2	10,2	12,0	6,1	11,8	15,0	29,1	13,6	10,1
1-5 juillet.	11,0	9,4	11,0	7,9	11,0	15,0	31,2	13,6	11,8
6-10 — .	11,0	9,4	8,7	7,4	11,8	13,5	30,2	13,6	12,0
11-15 — .	11,2	11,3	11,9	13,4	10,4	13,5	24,8	9,9	12,0
16-20 — .	10,6	11,2	9,1	9,4	10,4	10,0	21,8	11,5	12,3
21-28 — .	10,4	11,1	12,2	11,6	10,2	14,0	16,9	11,0	12,4

La chienne *Kâli* doit être mise à part dans cette série; car les quantités qu'elle absorbait étaient loin d'être utilisées; elle mangeait avec une gloutonnerie extrême et, dès, le premier jour, cela eut pour conséquence une abondante diarrhée de suralimentation qui ne permit pas de se rendre compte, même approximativement, de ce qui était utilisé.

La moyenne des chiffres après corrections est, pour chaque variété d'aliment :

	Viande crue.	Viande à 60°.	Viande cuite.	Pâtée (moins Kâli).
11-15 juin.	10,4	9,1	10,2	13,6
16-20 —	10,4	8,2	11,8	13,6
21-25 —	11,0	9;0	12,8	11,9
26-30 —	10,2	11,3	13,4	11,8
1-5 juillet. . . .	10,2	9,5	13,0	12,7
6-10 —	10,2	8,1	12,6	12,8
11-15 —	11,2	12,6	11,9	10,5
16-20 —	10,9	9,3	10,2	11,9
21-28 —	10,7	11,9	12,1	11,7
	95,2	89,0	108,0	110,5

En résumé les moyennes des différentes alimentations en été furent :

Viande crue.	10,6	moyenne : 10,2
Viande à 60°.	9,9	
Viande cuite	12,0	
Pâtée.	12,3	

La moyenne totale en été fut de 11,2.

Alimentation d'automne. — La série des chiens expérimentés en automne allait du 31 octobre au 1er décembre. Elle comprenait 4 chiens à la viande crue, 7 chiens à la viande crue additionnée de graisse, 4 chiens à la viande cuite, 4 chiens à la viande cuite mélangée à du pain, 4 chiens à la pâtée (voir tableau A). La variation de poids, que les chiens ont présentée pendant cette période a été :

Viande crue.	
Oreste.	5,6 à 6,2
Andromaque.	6,0 à 5,5
Mardochée.	7,4 à 8,0
Hermione	6,6 à 4,8

TABLEAU A

	VIANDE CRUE				VIANDE CRUE ET GRAISSE.							VIANDE CUITE.				VIANDE CUITE ET PAIN.				PATÉE.			
	Oreste.	Andromaque.	Mardochée.	Hermione.	Thésée.	Hippolyte.	Théramène.	Clytemnestre.	Achille.	Pylade.	Phœnix.	Assuérus.	Burrhus.	Titus.	Octave.	Jocaste.	Néron.	Britannicus.	Mathan.	Abner.	Pyrrhus.	Agamemnon.	Aricie.
31 oct.- 4 nov.	8,0	12,2	13,4	16,5	10,7	29,0	»	»	»	»	»	11,5	14,2	15,0	»	14,0	12,5	»	12,1	13,8	15,4	14,6	»
5 — - 9 —	14,6	12,2	13,4	8,0	16,3	20,0	»	»	»	»	»	12,1	9,0	15,7	15,4	17,0	12,5	»	12,4	13,7	18,0	14,6	»
10 — -14 —	17,2	12,3	13,4	11,1	16,9	40,5	»	»	»	»	»	12,0	12,3	17,0	14,8	17,0	12,6	»	11,5	13,6	18,4	15,2	»
15 — -19 —	18,4	12,4	13,4	16,2	26,4	29,2	»	»	33,6	8,7	13,9	12,0	13,9	22,4	18,3	17,8	12,8	12,9	11,5	12,7	18,8	15,2	»
20 — -24 —	11.6	15,6	20,0	12,5	20,9	21,4	15,4	16,6	38,8	16,2	15,0	14,4	16,0	22,6	17,1	17,4	16,7	13,6	13,4	13,8	31,2	19,2	10,2
25 — -1er déc.	19,7	14,0	23,0	14,7	26,4	40,0	15,8	17,0	29,2	31,4	14,5	14,3	16,3	20,2	19,2	21,0	16,8	10,8	13,8	16,9	31,0	15,0	6,4

TABLEAU B

	VIANDE CRUE.				VIANDE CRUE ET GRAISSE.							VIANDE CUITE.				VIANDE CUITE. ET PAIN.				PATÉE.			
	Oreste.	Andromaque.	Mardochée.	Hermione.	Thésée.	Hippolyte.	Théramène.	Clytemnestre.	Achille.	Pylade.	Phœnix.	Assuérus.	Burrhus.	Titus.	Octave.	Jocaste.	Néron.	Britannicus.	Mathan.	Abner.	Pyrrhus.	Agamemnon.	Aricie.
31 oct.- 4 nov.	8,0	12,2	13,4	16,5	10,7	22,5	»	»	»	»	»	15,1	15,2	15,0	»	9,5	12,5	»	9,3	13,8	15,4	14,6	»
5 nov.- 9 nov.	8,0	12,2	13,4	13,9	16,3	22,5	»	»	»	»	»	15,6	15,2	15,7	20,9	11,6	15,0	»	12,4	7,9	18,0	14,6	»
10 — -14 —	17,2	15,8	13,4	14,6	16,9	22,5	»	»	»	»	»	12,0	17,2	17,0	20 9	11,6	19,2	»	11,5	13,6	24,8	27,2	»
15 — -19 —	18,4	12,4	13,4	16,2	14,8	22,5	»	»	33,6	8,7	12,3	12,0	17,2	13,7	18,3	13,4	16,0	12,9	11,5	12,7	18,8	15,2	»
20 — -24 —	11,6	15,6	20,0	21,2	14,5	18,7	15,4	16,6	25,4	16,2	11,6	18,2	16,0	13,7	17,1	13,4	16,7	23,2	13,4	13,8	31,2	19,2	3,0
25 — -1er déc.	10,7	14,2	14.7	23,4	9,1	19,6	15,8	17,0	14,4	31,4	10,0	14,3	16,3	22,1	19,2	18,7	16.8	12,0	13,8	16,9	31,0	15,0	10,2

Viande crue et graisse.

Thésée	6,2 à 7,0
Hippolyte	6,0 à 7,8
Théramène	8,0 à 8,0
Clytemnestre	10,0 à 10,0
Achille	8,0 à 9,2
Pylade	8,5 à 8,5
Phœnix	6,5 à 6,2

Viande cuite.

Assuérus	5,4 à 4,8
Burrhus	6,6 à 5,5
Titus	6,0 à 6,3
Octave	10,0 à 9,0

Viande cuite et pain.

Jocaste	11,5 à 14,0
Néron	9,0 à 8,0
Britannicus	8,0 à 7,5
Mathan	7,6 à 7,7

Pâtée.

Abner	12,3 à 12,0
Pyrrhus	10,0 à 9,5
Agamemnon	10,0 à 9,0
Aricie	1,3 à 13,4

Si l'on fait alors intervenir ces variations de poids dans le calcul des aliments utilisés, on arrive pour le chiffre des quantités de calories brûlées par décimètre carré de surface aux nombres suivants (voir tableau B, p. 116).

Si nous résumons alors les moyennes de ces différentes quantités, nous trouvons :

	Viande crue. (4)	Viande crue et graisse. (7)	Viande cuite. (4)	Viande cuite et graisse. (4)	Pâtée. (4)
31 octobre- 4 novembre	12,5	16,6	15,1	10,1	14,6
5 nov. - 9 —	11,9	19,4	17,0	13,0	13,5
10 — -14 —	15,2	19,7	16,8	14,1	13,5
15 — -19 —	15,1	18,4	15,3	13,4	15,5
20 — -24 —	17,1	17,0	16,2	16,7	19,3
25 — -1er décembre	15,6	16,8	18,0	15,3	18,3
	87,4	107,9	98,4	82,6	94,7
	14,56	18,0	16,4	13,8	15,8

De telle sorte que, en automne, nous avons trouvé que l'alimentation moyenne est par décimètre carré :

Viande crue.	14,5	Moyenne. 16,2	
— et graisse . .	18,0		
— cuite	16,4	Moyenne. 15,1	
— cuite et pain.	13,8		
Pâtée			15,8

La moyenne générale est 15,7.

Alimentation d'hiver. — Les expériences ont été poursuivies du 24 janvier au 14 mars. Elles n'ont porté que sur deux sortes d'alimentation : viande cuite et pain, viande crue et graisse. Sept chiens étaient soumis à la première alimentation et trois à la seconde (voir tableaux ci-dessous).

Polynice n'a, depuis le commencement de l'expérience jusqu'à sa mort, mangé que des quantités insignifiantes; il est mort, en somme, d'inanition. Les chiens *Galatée* et *Antiochus*, injectés par inadvertance d'actinotoxine, sont morts à la suite de cet incident. Les poids des chiens ont été :

Joad. . .	8,8 à 8,8	Galatée. . .	11,0 à 12,6	Bajazet. . .	8,0 à 9,4
Aman . .	5,5 à 5,5	Antiochus. .	7,2 à 7,5	Mithridate. .	8,0 à 10,0
Polynice.	13,1 à 8,0	Fracasse. .	8,0 à 9,5	Xypharès. .	9,5 à 11,4
				Zacharie. .	6,0 à 6,0

	VIANDE CRUE ET GRAISSE.			VIANDE CUITE ET PAIN.						
	Mithridate.	Xypharès.	Zacharie.	Joad.	Aman.	Polynice.	Galatée.	Antiochus.	Fracasse.	Bajazet.
24-28 janvier.	»	»	»	11,2	11,7	3,7	27,2	12,0	»	»
29 janv.-2 fév.	»	»	»	11,2	10,6	3,1	30,0	13,9	»	»
3-7 février.	»	»	»	12,6	10,7	0,8	30,0	18,0	25,0	»
8-12 —	30,8	22,0	12,9	15,2	11,1	1,9	mort.	22,1	14,8	19,1
13-17 —	40,0	52,4	16,2	13,8	12,1	1,3		mort.	12,2	25,4
18-22 —	17,1	34,2	27,0	16,4	10,0	2,8			22,0	33,4
23-27 —	36,0	15,3	19,0	16,4	9,0	1,6			27,0	30,0
28-4 mars. .	20,0	14,2	9,4	14,0	11,6	mort.			26,0	26,4
5-9 —	17,3	13,8	18,8	10,4	11,8				27,0	33,6
10-14 —	33,6	24,8	24,8	13,5	11,8				25,0	36,8

Si l'on fait alors intervenir les variations de ces poids pour l'établissement des calories utilisées, on a :

	VIANDE CRUE ET GRAISSE.			VIANDE CUITE ET PAIN.						
	Mithridate.	Xypharès.	Zacharie.	Joad.	Aman.	Polynice.	Galatée.	Antiochus.	Fracasse.	Bajazet.
24-28 janvier.	»	»	»	11,2	11,7	9,6	18,6	12,0	»	»
29 janv.-2 fév.	»	»	»	11,2	10,6	8,0	18,3	13,9	»	»
3-7 février.	»	»	»	12,6	10,7	8,2	18,5	14,3	16,9	»
8-12 —	22,2	13,7	12,9	15,2	11,1	13,0	mort.	16,2	14,8	19,1
13-17 —	21,6	34,2	16,2	13,8	12,1	11,8		mort.	20,0	22,6
18-22 —	17,1	34,2	27,0	16,4	10,0	11,2			20,0	27,6
23-27 —	24,5	15,3	19,0	16,4	9,0	10,9			14,4	24,8
28-4 mars.	17,9	14,2	9,4	14,0	11,6	mort.			12,8	18,8
5-9 —	17,3	13,8	18,8	10,4	11,8				17,2	26,2
10-14 —	24,4	16,0	24,8	13,5	11,8				17,7	29,4

Les résultats de cette expérience peuvent se résumer de la façon suivante :

	Viande crue et graisse.	Viande cuite et graisse.
24-28 janvier.	»	12,6
29 janvier- 2 février.	»	12,4
3 février- 7 —	»	13,5
8 — 12 —	16,3	14,9
13 — 17 —	24,0	15,8
18 — 22 —	26,1	15,1
23 — 27 —	19,6	15,1
28 — 4 mars	13,8	14,0
5 mars- 9 —	16.6	16,4
10 — 14 —	21,7	18,1
	139,1	147,9

En hiver, la quantité de calories dépensées par décimètre carré est donc en moyenne :

Viande crue et graisse.	19,9	Moyenne 17,4
Viande cuite et pain	14,8	

Nous pouvons donc dès maintenant représenter l'influence des saisons sur les dépenses de l'organisme en disant que pour le chien ces dépenses sont en moyenne :

	Calories par décimètre carré.
En été.	11,2
En automne.	15,7
En hiver.	17,4

Calorimétrie indirecte chez les animaux en hypo-alimentation. — Dans les séries des mois de juin et juillet, quatre chiens ont été soumis à une alimentation insuffisante. Ces chiens étaient :

Colomba.	Viande crue.	Poids allant de	5,8 à 5,3
Luknora.	Viande à 60°.	—	3,6 à 2,0
Bombay.	Viande cuite.	—	3,7 à 3,0
Delhi.	Viande cuite et graisse.	—	5,5 à 4,2

Les quantités de calories qui leur étaient données étaient :

	Colomba.	Luknora.	Bombay.	Delhi.
21 juin-25 juin.	4,5	3,5	4,5	5,5
26 — 30 —	4,5	3,7	4,5	5,6
1er juillet- 5 juillet.	4,6	3,8	4,6	5,8
6 — 10 —	4,8	4,1	4,8	6,0
11 — 15 —	5,0	4,2	4,9	6,2
16 — 20 —	5,2	4,6	5,0	6,3
21 — 28 —	5,4	5,1	5,1	6,4

Les quantités d'aliments étaient toujours les mêmes, mais la proportionnalité par rapport à la surface augmentait de demi-décade en demi-décade par suite de l'amaigrissement même des animaux. Cet amaigrissement augmentait notablement la proportion de calories utilisées dans l'organisme, de telle sorte que les quatre chiens utilisaient en définitive les quantités suivantes de chaleur :

	Colomba.	Luknora.	Bombay.	Delhi.
21-25 juin	6,2	8,2	6,8	10,8
26-30 —	8,2	8,5	6,9	9,3
1er juillet- 5 juillet.	8,2	8,9	6,1	9,6

	Colomba.	Luknora.	Bombay.	Delhi.
6 juillet 10 juillet	8,7	9,2	7,2	9,9
11 — 15 —	9,0	9,7	7,3	10,2
16 — 20 —	9,3	13,6	7,5	8,5
21 — 28 —	9,5	12,9	7,7	8,6

Ce qui donne comme moyennes générales :

Viande crue (Colomba)	8,1
Viande à 60° (Luknora)	10,1
Viande cuite (Bombay)	7,2
Viande cuite et graisse (Delhi)	9,6
Moyenne générale de l'hypo-alimentation en été.	8,75

Ce chiffre est très voisin de celui que nous avons trouvé pour une alimentation normale (10,2).

Si nous considérons l'amaigrissement de ces animaux, 100 représentant leur poids initial, nous trouvons à la fin de l'expérience au 28 juillet :

Viande crue (Colomba)	91
Viande à 60° (Luknora)	53,5
Viande cuite (Bombay)	81
Viande cuite et graisse (Delhi)	76,5

L'alimentation pour *Luknora* était manifestement très faible. Ce chien est mort d'ailleurs le 29 juillet. Pour tous les autres il était sensiblement égal ou, plus exactement, supérieur, quant à *Delhi*, nourri avec de la viande cuite et de la graisse.

Or nous voyons que ce n'est point cet animal qui a le mieux résisté à l'amaigrissement, mais, bien au contraire, le chien nourri à la viande crue dont la perte de poids n'était que de 10 p. 100, tandis que pour les deux autres elle atteignait 20 et 25 p. 100.

Influence de la nature de l'alimentation sur la formation des réserves. — Si l'on cherche à se rendre compte de l'influence de l'alimentation sur les réserves qui se produisent dans l'organisme ou qui s'y consomment, nos expériences nous conduisent aux résultats suivants.

En prenant pour poids initial 100, les poids, à la fin de l'expérience, peuvent être représentés dans le tableau cidessous.

Nous ne tenons pas compte dans ces tableaux des chiens *Hermione* et *Polynice*, dont les pertes considérables de poids tenaient à un état pathologique évident et anormal.

Ce tableau nous montre que la viande crue est, de toutes les alimentations, celle qui semble favoriser au maximum l'engraissement.

VIANDE CRUE avec OU SANS GRAISSE. Viande à 60°.		VIANDE CUITE à 100°.		VIANDE CUITE et PAIN.		PATÉE.	
Surya . . .	98	Hyderabad . .	100	Jocaste. . .	122	Vichnou .	103
Siva	126	Brahma .	82	Néron . . .	89	Calcutta .	92
Oreste . . .	110	Assuérus .	89	Britannicus.	94	Abner . .	99
Andromaque . .	92	Burrhus .	83	Mathan. . .	102	Pyrrhus .	95
Mardochée .	108	Titus. . .	105	Joad	100	Agamemnon .	90
Hermione. .	73)	Octave . .	90	Aman . . .	100	Aricie . .	92
Thésée . . .	113			Polynice. .	60)		
Hippolyte .	130			Galatée. . .	115		
Théramène.	100			Antiochus .	104		
Clytemnestre . .	100			Fracasse . .	119		
Achille. . .	115			Bajazet. . .	118		
Pylade . . .	100						
Phœnix . .	100						
Mithridate .	125						
Xipharès . .	120						
Zacharie . .	100						
Indra. . . .	112						
Çoukryana..	100						
	1849		549		1063		571
MOYENNES :	108,7		91,5		106,3		95,2

Conclusions relatives au § IV. — 1° La quantité d'aliments nécessaire est variable pour un même animal avec les saisons. La ration alimentaire est, en été, de 11 cal. 2; en automne, de 15 cal. 7; en hiver, de 17 cal. 4, soit un tiers en moins en été qu'en hiver.

2° En été, chez des animaux en hypo-alimentation, la moyenne de la ration alimentaire nécessaire s'abaisse à 8,75.

3° La viande crue est l'alimentation qui favorise le plus la formation des réserves.

§ V

De l'alimentation dans la tuberculose expérimentale du chien.

Ch. Richet a, par toute une série de longues expériences, établi manifestement que la viande crue protège presque toujours les chiens contre l'infection tuberculeuse. A la suite de ces recherches, il a pu constater que la qualité de l'alimentation exerçait une influence manifeste sur l'évolution de la tuberculose.

Ainsi la viande à 60° a des effets qui se rapprochent beaucoup de ceux de la viande crue. Une pâtée formée de farine, de lait et de sucre paraît être une alimentation de choix; la viande cuite complètement, une alimentation des plus médiocres.

Nous avons, dans les chapitres précédents, montré comment avait été établie la valeur thermodynamique des différents aliments donnés aux animaux tuberculeux et quelles étaient les propriétés physiologiques de ces différents aliments.

Dans les expériences faites sur les animaux tuberculeux, nous avons recherché quelle était cette même influence et si on pouvait trouver une loi s'appliquant d'une part à l'utilisation des substances ingérées, d'autre part, à l'action de ces substances considérées comme agent thérapeutique sur l'évolution de la tuberculose.

Expérience du 11 mai 1901.

14 chiens sont mis en expérience le 11 mai 1901, inoculés avec les cultures habituelles de bacille tuberculeux.

Les alimentations auxquelles ils ont été soumis et les poids auxquels ils sont arrivés le 7 juin sont les suivants :

		Poids.	
1° Viande crue.	Bertrade.. . .	5.6 à 7	
2° Viande crue alternée avec soupe.	Clotilde. . . .	10,8 à 10,3	
3° Viande à 60°..	Mérovée. . . .	7,5 à 8,2	
	Yseult.	7,5 à 8,5	
4° Viande cuite..	Geneviève. . .	6,2 à 5,0	morte.
	Pharamond. .	11,0 à 7,7	mort.
5° Viande cuite sans bouillon..	Chilpéric.. . .	5,0 à 3,0	—
	Dagobert.. . .	5,0 à 4,0	—
6° Soupe alternée avec viande cuite..	Frédégonde. .	10,5 à 7,2	morte.
7° Viande cuite plus myosérum.	Austrasie. . .	7,0 à 5,6	morte.
8° Albumine (blanc d'œuf, fromage) et bouillon.	Clotaire. . . .	5,6 à 5,7	
	Brunehaut. . .	5,8 à 4,5	morte.
9° Pâtée.	Clovis.	10,2 à 9,8	
	Radegonde.. .	11,0 à 11,7	

Malheureusement, dans cette expérience, nous n'avons pu peser exactement les quantités d'aliments ingérés et nous ne pouvons en tirer que des conclusions d'importance secondaire.

1° La viande crue, soit seule, soit associée avec une soupe ordinaire, produit toujours la même amélioration sensible, voire même la guérison.

2° Nous trouvons le même résultat pour la viande à 60° : les deux chiens soumis à cette alimentation se portaient admirablement.

3° La viande cuite avec ou sans bouillon, alternée avec de la soupe, ou même associée avec du myosérum, a été au contraire d'une inactivité absolue et paraît être l'alimentation la plus défectueuse.

4° Nous voyons enfin que deux alimentations semblent avoir une efficacité remarquable sur l'évolution de l'infection tuberculeuse.

Une alimentation à base d'albumine sur deux chiens, en a préservé et guéri complètement un : *Clotaire*, que j'ai pu

suivre pendant très longtemps, n'a plus paru avoir aucun symptôme de maladie.

La mortalité a donc été dans ce cas de 50 p. 100. Quant aux chiens alimentés avec de la pâtée (lait, sucre et farine) ils ont tous deux survécu et se trouvaient en excellent état.

Expérience II

10 chiens sont, le 10 juin 1901, mis en observation et on détermine la quantité d'aliments qu'ils absorbent.

Ces chiens sont :

Viande crue.	Siva, Surya.
Viande à 60°.	Çoukryana, Indra.
Viande cuite.	Hyderabad, Brahma.
Viande cuite et graisse.	Rama, Djaggernat.
Pâtée.	Vichnou, Kâli.

Le 29 juillet, ces animaux reçoivent une injection intraveineuse de bacille de Koch.

Les variations de poids ont été résumées dans le tableau I, p. 126.

Cette expérience donne donc comme résultats :

	Survivants.	Morts.
Viande crue.	1	1
Viande à 60°.	1	1
Viande cuite.	1	1
Viande cuite et graisse. . .	0	2
Pâtée.	2	0

Nous ne pouvons donc rien conclure *a priori* d'un tel résultat. La moyenne des poids à la fin de l'expérience, quelques jours avant la mort de Siva (viande crue), donne :

Poids initial 100, le poids des chiens morts étant représenté par 0.

Viande crue.	93
Viande à 60°.	53
Viande cuite.	52
Viande cuite et graisse. . .	0
Pâtée.	100

La valeur des alimentations semblerait donc, d'après ces résultats, se suivre dans l'ordre suivant : pâtée, viande crue, viande cuite.

TABLEAU I

	VIANDE CRUE.			VIANDE A 60°.			VIANDE CUITE.			VIANDE CUITE ET GRAISSE.			PATÉE.		
	Surya.	Siva.	Moyenne.	Indra.	Çoukryâna.	Moyenne.	Brahma.	Hyderabad.	Moyenne.	Rama.	Djaggernat.	Moyenne.	Kâli.	Vichnou.	Moyenne.
Poids initial . .	5,4	10,5		5,5	8,0		3,6	5,8		8,4	7,3		11,5	14,3	
29 juillet. . . .	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2 août	100	100	100	102	96	99	105	103	104	107	102	105	96	100	98
7 —	102	102	102	98	89	94	97	98	97	108	106	107	98	102	100
12 —	93	99	96	85	84	85	83	85	84	99	97	98	96	98	97
17 —	93	98	95	94	77	85	95	75	85	87	88	87	99	100	100
22 —	93	93	93	90	75	82	83	72	77	82	75	79	100	98	99
27 —	93	99	96	94	68	81	83	70	76	78	Mort.	39	98	99	99
1er septembre .	87	98	92	94	62	78	77	67	72	74		37	99	99	99
6 —	83	97	90	86	Mort.	43	83	58	71	63		31	97	98	97
11 —	77	97	87	92		46	89	53	71	Mort.			100	100	100
16 —	93	97	95	96		48	92	Mort.	46				101	104	102
21 —	93	100	96	104		52	86		43				102	108	102
26 —	90	97	94	104		52	105		52				106	102	104
1er octobre . .	90	95	93	106		53	105		52				103	98	100
16 — . .	Mort.														
Poids final. . .	4,6	10,0		5,7	5,1		3,6	3,1		5,0	5,6		11,6	13,6	

Expérience II.

Tableau II — chiens survivants — calories ingérées

	SIVA. (Viande crue).	INDRA. Viande (à 60°).	BRAHMA. (Viande cuite).	KALI. (Pâtée .	VICHNOU. (Pâtée).	MOYENNE générale.
29 juillet-2 août..	13,4	14,4	13,2	17,2	13,4	14,3
3 août- 7 —	13,4	11,1	12,2	18,6	13,4	13,7
8 — -12 —	13,4	6,5	9,6	18,9	13,4	12,4
13 — -17 —	13,4	10,0	9,0	19,0	13,4	13,0
18 — -22 —	13,6	14,5	9,2	19,0	13,4	14,0
23 — -27 —	13,6	17,2	14,2	19.0	13,4	15,5
28 — -1er sept.	13,7	17,2	12,0	19,0	13,4	15,1
2 sept.- 6 —	13,7	14,9	10,1	19,0	13,4	14,2
7 — -11 —	13,7	14,9	16,9	10,0	14,4	14,0
12 — -16 —	14,4	14,8	19,8	16,8	14,3	16,0
17 — -21 —	13,9	14,2	17,4	19,2	13,3	15,6
22 — -26 —	13,9	16,0	19,2	19,2	13.4	16,3
27 — -1er octob.	13,9	18,0	16,1	19,3	13,2	16,1
2 oct.- 6 —	13,9	17,2	16,9	19,0	13,0	16,0
7 — -11 —	13,9	14,2	15,0	19,0	13,0	15,0
12 — -16 —	13,9	19,1	14,8	19,0	12,9	15,9

Examinons les résultats que peut nous donner la considération de l'alimentation chez les survivants, d'une part, sur les morts, d'autre part. Nous sommes alors conduits aux tableaux II et III.

Nous n'avons pas tenu compte de l'alimentation des deux chiens à la viande cuite et à la graisse, car nous n'avons pu déterminer exactement les proportions de l'un et de l'autre des deux aliments, qu'ils prenaient.

Si nous tenons compte des variations de poids, nous arriverons aux résultats des tableaux IV et V (voir page 129) :

Ces résultats ne sont que relatifs à l'alimentation du chien tuberculeux en été. Nous devons, avant d'examiner de plus près les conséquences que nous pouvons en tirer, indiquer quels résultats nous a donnés l'étude de l'alimentation chez les animaux malades en automne et en hiver.

Dans cette seconde expérience a été poursuivie aussi l'étude de l'alimentation des chiens recevant une quantité

TABLEAU III — CHIENS MORTS — CALORIES INGÉRÉES

	SURYA. (Viande crue.)	ÇOUKRYANA. (Viande à 60°.)	HYDERABAD. (Viande cuite.)	MOYENNE générale.
29 juillet-2 août. . .	10,8	10,9	14,0	10,5
3 août- 7 — . .	9,9	7,2	11,7	9,6
8 — -12 — . .	13,0	4,5	3,0	6,4
13 — -17 — . .	12,0	5,5	8,6	8,3
18 — -22 — . .	12,0	4,4	7,1	7,8
23 — -27 — . .	13,3	4,2	5,0	7,5
28 — -1er septembr.	12,8	5,3	6,9	8,3
2 sept.- 6 — . .	15,0	mort.	6,9	
7 — -11 — . .	16,4		1,6	
12 — -16 — . .	14,6		mort.	
17 — -21 — . .	16,0			
22 — -26 — . .	15,4			
27 — -1er octobre. .	15,6			
2 oct. - 6 — . .	15,6			
7 — -11 — . .	7,8			
12 — -16 — . .	7,8			
	mort.			

insuffisante de nourriture. Ces chiens, déjà fortement affaiblis par la période de jeûne qu'ils avaient subie n'ont résisté que quelques jours à l'infection tuberculeuse et voici les quantités de nourriture qu'ils ont absorbées.

	Colomba (Viande crue).	Bombay (Viande cuite).	Calcutta (Pâtée).	Delhi (Viande cuite et graisse).
29 juillet- 2 août. . .	5,4	6,0	11,0	6,2
3 août - 7 — . .	5,6	mort.	11,0	6,2
8 — -12 — . .	6,0		11,0	9,2
13 — -17 — . .	8,3		11,0	6,3
18 — -22 — . .	mort.		11,2	6,6
23 — -27 — . .			mort.	6,8
28 — -1er septembr.				7,0
2 sept. - 9 — . .				7,5
				mort.

Les poids de ces animaux ont été depuis le 29 juillet jusqu'au moment de la mort :

Calcutta.	5,2	4,0
Bombay.	2,6	2,2
Colomba.	4,0	3,0
Delhi.	4,5	3,2

Expérience II.

Tableau IV — chiens survivants — calories consommées

	SIVA. (Viande crue).	INDRA. (Viande à 60°).	BRAHMA. (Viande cuite).	KALI. (Pâtée).	VICHNOU. (Pâtée).	MOYENNE générale.
29 juillet-2 août..	14,2	14,4	13,2	17,2	13,4	14,5
3 août- 7 —	14,2	12,8	12,2	19,8	13,4	14,5
8 — -12 —	14,2	14,0	16,2	20,0	13,4	15,6
13 — -17 —	14,2	10,0	13,0	19,0	15,4	14,3
18 — -22 —	14,2	14,5	10,8	19,0	15,4	14,8
23 — -27 —	14,3	17,2	14,6	19,0	15,4	15,7
28 — -1er sept..	14,3	17,2	12,6	19,0	13,4	15,3
2 sept.- 6 —	14,3	14,9	10,1	14,5	13,4	13,4
7 — -11 —	14,4	14,9	10,1	14,5	14,4	13,6
12 — -16 —	14,4	14,8	8,6	14,6	12,4	13,0
17 — -21 —	14,4	14,2	10,8	14,8	11,7	13,2
22 — -26 —	13,9	16,0	9,2	14,9	11,7	13,1
27 — -1er octob.	13,9	18,0	9,5	14,8	13,2	13,9
2 oct.- 6 —	13,3	17,2	9,5	14,8	12,8	15,6
7 — -11 —	13,9	14,2	10,6	14,8	12,7	13,2
12 — -16 —	13,9	19,1	14,8	14,8	12,8	15,1

Tableau V — chiens morts — calories consommées

	SURYA (Viande crue.)	ÇOUKRYANA. (Viande à 60°.)	HYDERABAD. (Viande cuite.)	MOYENNE générale.
29 juillet- 2 août . .	12,6	12,9	14,0	12,5
3 août- 7 — . .	12,2	12,9	11,7	12,3
8 — -12 — . .	14,4	15,1	12,1	13,9
13 — -17 — . .	13,8	15,1	14,0	14,3
18 — -22 — . .	12,0	15,6	16,8	13,8
23 — -27 — . .	13,3	13,2	17,2	14,6
28 — -1er sept. . .	15,0	10,7	13,6	13,1
2 sept. - 6 — . .	16,6	mort.	9,1	
7 — -11 — . .	18,8		9,1	
12 — -16 — . .	17,0		mort.	
17 — -21 — . .	14,0			
22 — -26 — . .	16,0			
27 — -1er octobre .	15,4			
2 oct. - 6 — . .	15,6			
7 — -11 — . .	15,6			
12 — -16 — . .	15,6			
	mort.			

Si l'on tient compte de ces variations de poids, on trouve le résultat suivant :

	Colomba (Viande crue).	Bombay (Viande cuite).	Calcutta (Pâtée).	Delhi (Viande cuite et graisse).
29 juillet- 2 août. . .	9,8	19,2	11,0	6,2
3 août - 7 — . .	12,2	mort.	11,0	6,2
8 — -12 — . .	10,8		11,0	12,4
13 — -17 — . .	12,5		11,0	8,5
18 — -22 — . .	mort.		32,6	13,1
23 — -27 — . .			mort.	8,7
28 — -1er sept. . .				11,6
1er sept.- 4 — . .				14,3
				mort.

EXPÉRIENCE III

24 chiens sont mis en expérience durant le courant d'octobre 1901; ils sont tous inoculés le 3 décembre. Les alimentations auxquelles ils étaient soumis étaient, ainsi que leurs poids, au 4 décembre :

Viande de bœuf crue.		Viande de cheval crue sans graisse.		Viande de cheval crue avec graisse.	
Étéocle. . .	5,0	Oreste. . . .	6,3	Mardochée. . .	8,0
Thésée. . .	7,0	Andromaque.	5,8	Clytemnestre. .	9,6
Théramène.	8,0			Achille.	9,5
				Hippolyte. . . .	7,8
				Phœnix	6,2
				Pylade.	8,5
Viande de cheval cuite.		**Viande de cheval cuite et pain.**		**Pâtée.**	
Assuérus. .	4,6	Jocaste . . .	13,8	Pyrrhus. . . .	10,0
Octave. . .	9,4	Mathan . . .	7,7	Aricie.	13,6
Titus . . .	6,0	Néron. . . .	8,0	Abner.	11,6
Burrhus. .	5,4	Britannicus. .	7,5	Agamemnon. .	9,0

Après l'inoculation, les variations de poids de ces animaux sont données dans le tableau VI.

On voit, d'après ce tableau, que la proportion de morts et de survivants pour chaque variété d'alimentation est :

	Survivants.	Morts.		Survivants.	Morts.
Viande de bœuf crue sans graisse.	1	2	Moyenne totale de la viande crue.	6	5
Viande de cheval crue sans graisse.	1	1			
Viande de cheval crue avec graisse.	4	2			

TABLEAU VI

	VIANDE DE BŒUF CRUE sans graisse.			VIANDE de CHEVAL crue sans graisse.		VIANDE DE CHEVAL CRUE AVEC GRAISSE.						VIANDE DE CHEVAL CUITE.				VIANDE CUITE ET PAIN.				PATÉE.			
	Étéocle.	Thésée.	Théramène.	Oreste.	Andromaque.	Clytemnestre.	Mardochée.	Achille.	Phœnix.	Hippolyte.	Pylade.	Assuérus.	Octave.	Titus.	Burrhus.	Jocaste.	Mathan.	Néron.	Britannicus.	Pyrrhus.	Aricie.	Abner.	Agamemnon.
Poids initial.	5,0	7,0	8,0	6,3	5,8	10,0	8,0	9,5	6,2	7,8	8,5	4,6	8,4	6,0	6.0	13,8	7,7	8,0	7,5	10,0	13,6	11,6	9,6
3 décembre	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
7 —	104	100	100	102	96	100	106	100	100	96	98	113	100	107	100	104	107	100	107	93	95	102	96
12 —	114	100	100	102	95	100	109	102	100	95	98	115	100	107	100	108	108	100	107	94	95	98	93
17 —	114	100	103	105	95	98	113	101	100	90	101	109	105	100	100	108	104	87	107	95	84	90	mort
23 —	112	100	100	100	93	100	113	95	97	88	101	102	107	72	88	110	102	mort	106	90	77	77	»
27 —	120	92	98	96	mort	97	116	94	97	77	102	87	99	mort	88	108	107	»	108	90	83	76	9,0
1er janvier. . . .	116	86	97	96	»	98	119	90	97	73	102	83	104	»	100	108	112	7,0	113	88	110	76	
6 —	120	86	97	102	5,4	105	119	88	97	72	102	76	104	4,3	108	108	110		118	93	81	77	
11 —	120	83	93	102		107	122	84	103	66	104	83	107		102	108	117		120	89	83	72	
16 —	128	79	93	102		112	122	85	129	62	106	87	107		108	112	120		126	87	81	71	
21 —	128	76	91	100		115	125	86	137	mort	108	78	107		100	111	117		127	92	81	72	
26 —	132	76	85	102		115	125	88	137	»	108	72	111		105	114	120		131	92	77	60	
31 —	128	57	80	108		115	126	84	145	4,8	108	mort	110		97	112	122		127	90	72	59	
5 février.	126	mort	mort	111		113	126	88	145		106	»	114		92	114	125		134	92	72	mort	
10 —	126	»	»	111		120	128	88	145		104	3,3	114		92	114	123		120	95	72	»	
15 —	126	4,0	6,4	111		120	130	88	145		108		114		mort	115	130		123	94	mort	6,8	
20 —	126			111		120	130	80	145		111		116		»	116	134		120	94	»		
25 —	120			111		120	133	mort	145		111		119		5,5	112	134		122	100	9,8		
2 mars	114			113		120	134	»	145		112		118			114	135		124	95			
7 —	114			120		120	136	8,0	145		114		124			115	135		131	100			
14 —	108			126		122	138		145		130		119			113	135		123	100			
	»			»		»	»		»		»		»			»	»		»	»			
	5,4			0		12,2	11,0		9,0		10,0		10,0			15,3	10,4		9,2	10,0			

Expérience III

Tableau VII — chiens survivants. — calories ingérées

	Viande de bœuf crue. —	Viande de cheval crue avec (+) ou sans (—) graisse.						Moyenne des chiens à la viande crue.	Viande de cheval cuite. —	Viande cuite et pain.			Moyenne des chiens à la viande cuite et au pain.	Patée. —	Moyenne totale des chiens survivants.
	Étéocle.	Oreste.	Pylade.	Phœnix.	Mardochée.	Clytemnestre.	Achille.		Octave.	Mathan.	Britannicus.	Jocaste.		Pyrrhus.	
		(—gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)								
3- 7 décembre.	12,6	20,0	10,0	12,4	24,4	18,2	39,2	19,5	13,0	17,8	14,0	22,8	18,2	11,4	18,0
8-12 — .	15,4	17,3	16,6	12,4	23,8	18,2	17,5	17,3	7,5	15,2	13,8	22,6	17,2	20,0	16,7
13-17 — .	15,4	10,0	16,8	12,4	23,0	18,2	10,4	15,2	12,5	16,2	13,6	22,4	16,7	29,0	16,5
18-22 — .	13,4	15,8	26,0	12,4	19,2	13,9	18,4	15,1	15,8	15,4	13,6	22,4	17,1	24,4	16,4
23-27 — .	16,0	14,2	14,2	12,4	18,8	18,2	17,2	13,6	11.2	16,7	13,6	22,4	17,6	20,0	14,9
28-1er janvier . .	17,1	13,6	20,4	12,4	22,8	18,2	17,6	15,0	18,8	17,8	13,6	22,2	17,9	23,0	16,7
2- 6 — . .	17,8	19,0	20,5	21,8	25,2	34,4	17,6	19,8	15,0	19,6	19,6	22,0	20,4	19,6	19,5
7-11 — . .	16,4	13,2	12,2	40,0	26,0	41,4	13,6	23,4	16,7	20,0	21,4	21,8	21,1	18,7	21,9
12-16 — . .	19.0	18,6	17,2	50,0	30,2	37,0	18,2	27,2	18,8	23,8	21,6	21,6	22,3	19,2	24,6
17-21 — . .	19,2	16,4	23,0	31,4	32,0	27,6	18,4	24,0	18,3	17,3	22,8	21,4	20,5	23,6	22,6
22-26 — . .	18,1	15,2	19,6	39,2	7,6	14,3	26,6	20,1	23,4	15,0	26,4	21,4	20,9	22,8	20,8
27-31 — . .	17,2	17,2	15,6	16,3	12,4	18,2	24,4	17,2	16,8	16,5	22,6	21,4	20,2	18,2	18,0
1er-5 février . .	16,9	21.0	17,5	16.3	17,0	23.2	32,6	20,6	16,8	23,2	18,0	21,4	20,9	22,8	20,5
6-10 — . .	14.8	15,2	17,9	18,2	29,6	24,8	42,0	23,2	19,2	25,6	18,0	21,4	21,7	23,2	22,5
11-15 — . .	18,0	13,2	17,9	20,9	26,8	28,6	25,8	21,4	21,6	22,4	11,3	21,4	18,4	25,0	21,1
14-20 — . .	13,6	15,8	27,6	20,9	20,0	29,6	16,4	20,5	17,0	23,0	17,5	20,6	20,4	17,8	20,0
21-25 — . .	11,8	18,2	22,4	15,8	20,0	23,4	19,6	18,7	18,2	18,6	15,6	21,4	18,5	23,2	19,0
26- 2 mars . . .	5,1	14,3	16,8	18,8	8,5	23,0	mort	13,7	18.7	14,6	9,7	21,4	15,2	21,8	14,1
3- 7 — . .	2,2	20,4	11,0	18,8	16,0	23,4	d'acci-	18,6	13,0	18,4	10,9	21,2	16,8	17,4	16,1
8-14 — . .	13,5	18,0	22,4	13,2	20,0	19,0	dent.	17,7	16,1	22,6	14,4	21,4	19,5	13,4	16,2

EXPÉRIENCE III

TABLEAU VIII — CHIENS MORTS — CALORIES INGÉRÉES

	VIANDE DE BŒUF CRUE et graisse.		VIANDE DE CHEVAL crue sans graisse.	VIANDE DE CHEVAL crue avec graisse.	MOYENNE GÉNÉRALE des chiens à la viande crue.	VIANDE CUITE.			MOYENNE des CHIENS à la viande cuite.	VIANDE CUITE et pain.	PATÉE.			MOYENNE des CHIENS à la pâtée.	MOYENNE GÉNÉRALE des chiens morts.
	Thésée.	Théramène.	Andromaque.	Hippolyte.		Burrhus.	Titus.	Assuérus.		Néron.	Aicie.	Agamemnon.	Abner.		
3- 7 décembre. . .	19,0	16,9	14,2	20,8	24,0	15,4	18,4	20,0	17,9	16,7	13,2	19,2	14,8	15,7	19,4
8-12 — . .	17,6	16,9	16,0	9,2	14,9	15,4	9,5	14,5	13,1	16,7	18,2	19,2	7,4	14,9	14,5
13-17 — . .	7,1	16,9	12,4	6,7	10,8	12,4	11,0	14,5	13,0	13,0	4,4	12,3	1,4	6,0	10,2
18-22 — . .	8,6	16,9	7,2	19,0	12,9	156,	7,9	6,6	10,0	mort.	4,2	mort.	5,5	4,8	10,1
23-27 — . .	11,4	16,9	mort.	9,5	12,7	154,	mort.	12,5	14,0		14,0		6,8	10,4	12,4
28-1er janvier. . .	16,4	17,2		19,4	17,7	15,4		12,8	14,1		11,8		11,6	11,7	14,9
2- 6 — . .	9,6	26,0		10,0	15,2	16,8		11,7	14,2		13,4		8,7	11,0	13,7
7-11 — . .	18,4	26,6		8,3	17,8	20,6		20,0	20,0		14,2		7,7	10,9	16,5
12-16 — . .	7,8	33,0		8.1	16,3	20,2		18,0	19,1		11,2		4,7	7,9	13,8
17-21 — . .	7,2	22,6		mort.	14,9	15,8		16,8	16,3		8,9		1,2	5,0	14,0
22-26 — . .	4,3	19,2			11,8	16.8		12,0	14,4		7,3		mort.	7,3	11,3
27-31 — . .	3,5	mort.			3,5	17.6		12,0	14,8		4,2			4,2	11,0
1er- 5 février. . .	mort.					14,4		mort.	14,4		mort.				14,4
6-10 — . .						14,4			14,4						14,4
11-15 — . .						13,4			13,4						13,4
16-20 — . .						mort.									

Expérience III

Tableau IX — chiens survivants — calories consommées

	VIANDE de BŒUF crue. —	VIANDE DE CHEVAL CRUE avec (+) ou sans (—) GRAISSE.						MOYENNE des CHIENS à la viande crue.	VIANDE de CHEVAL cuite. —	VIANDE CUITE et pain.			MOYENNE des CHIENS à la viande cuite et au pain.	PATÉE. —	MOYENNE TOTALE des chiens. survivants.
	Étéocle.	Oreste.	Pylade.	Phœnix.	Mardochée.	Clytemnestre.	Achille.		Octave.	Mathan.	Britannicus.	Jocaste.		Pyrrhus.	
		(—gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)	(+gr.)								
3- 7 décembre	5,0	20,0	10,0	12,4	18,6	18,2	32,0	16,5	13,0	12,3	11,2	21,0	14,8	11,4	15,4
8-12 —	8,4	17,3	16,6	12,4	18,8	18,2	17,5	15,6	7,5	12,6	11,2	19,2	14,3	20,0	14,1
13-17 —	15,4	10,0	16,8	12,4	12,8	18,2	14,5	14,2	12,5	16,2	10,7	20,6	15,8	29,0	15,7
18-22 —	13,4	15,8	20,0	12,4	14,4	13,9	18,4	16,7	15,8	15,4	13,6	22,4	17,1	24,4	17,2
23-27 —	12,9	14,2	14,2	12,4	18,8	18,2	17,2	15,4	15,0	16,7	10,8	22,4	16,6	20,0	16,1
28-1er janvier. .	13,6	13,6	20,4	12,4	22,8	18,2	20,0	17,3	15,0	12,4	10,6	17,2	13,4	23,0	17,3
2- 6 — . .	14,4	19,0	20,5	21,8	18,0	23,2	20,0	19,5	15,0	11,8	5,2	13,2	10,1	19,6	16,5
7-11 — . .	13,2	13,2	14,3	21,1	23,6	32,8	18,4	19,5	16,7	15,1	11,2	17,0	14,4	18,7	18,0
12-16 — . .	8,1	18,6	14,3	21,1	27,8	31,0	17,0	19,7	18,8	18,8	14,6	16,6	16,7	19,2	18,8
17-21 — . .	19,2	16,4	23,0	17,0	17,7	27,6	18,4	19,9	18,3	17,3	20,4	21,4	17,4	23,6	20,0
22-26 — . .	18,1	15,2	19,0	17,0	17,7	12,2	24,0	17,9	18,8	15,0	26,4	21,4	20,9	22,8	19,1
27-31 — . .	17,2	10,8	15,6	16,3	12,4	14,1	24,4	15,8	16,8	16,5	22,6	21,4	20,2	18,2	17,2
1er- 5 février . .	16,9	12,0	17,5	16,3	17,0	16,8	27,2	18,0	16,8	18,4	18,0	29,7	18,7	22,8	18,3
6-10 — . .	14,8	14,9	17,9	18,2	22,6	23,8	31,8	20,4	16,8	18,6	18,0	21,7	19,3	23,2	20,1
11-15 — . .	18,0	14,9	17,9	20,9	19,4	26,6	25,8	22,0	17,0	17,6	11,3	21,7	16,7	18,9	20,0
16-20 — . .	13,6	12,7	17,4	20,9	17,8	29,6	18,8	17,4	17,0	16,2	17,5	20,6	18,1	18,9	18,5
21-25 — . .	11,8	15,2	22,4	15,8	18,2	23,4	13,6	17,1	18,2	15,2	15,6	21,4	17,4	18,3	17,4
26- 2 mars . . .	8,3	13,0	16,8	18,8	8,5	23,0	mort	14,7	18,7	14,6	9,7	21,4	15,1	21,8	15,9
3- 7 — . . .	8,8	14,2	14,9	18,8	16,0	23,4	d'acci-	16,0	13,0	18,4	10,9	21,2	16,8	17,4	16,1
8-14 — . . .	11,0	12,2	14,9	13,2	20,0	19,0	dent.	14,9	16,1	18,4	14,4	21,4	18,1	14,3	15,8

Expérience III

Tableau X — chiens morts — calories consommées

	Viande de bœuf crue et graisse. Thésée.	Viande de bœuf crue et graisse. Théramène.	Viande de cheval crue sans graisse. Andromaque.	Viande de cheval crue et graisse. Hippolyte.	Moyenne générale des chiens à la viande crue.	Viande cuite. Burrhus.	Viande cuite. Titus.	Viande cuite. Assuérus.	Moyenne des chiens à la viande cuite.	Viande cuite et pain. Néron.	Patée. Aricie.	Patée. Agamemnon.	Patée. Abner.	Moyenne des chiens à la patée.	Moyenne générale des chiens morts.
3 à 7 déc..	19,0	16,9	14,2	20,8	17,2	15,4	18,4	12,5	15,4	17,7	16,0	19,2	14,8	16,6	16,5
8 à 12 —	17,6	16,9	16,0	10,5	15,2	15,4	14,6	14,5	14,8	16,7	19,2	19,2	13,8	17,4	15,8
13 à 17 —	7,1	16,9	12,4	8,4	17,2	12,6	11,0	14,5	12,7	30,1	14,6	12,3	11,6	12,8	15,1
18 à 22 —	10,9	16,9	9,9	21,6	14,6	15,6	7,9	16,2	13,2	Mort.	10,4	Mort.	12,0	11,2	13,4
23 à 27 —	16,0	18,5	Mort.	24,6	19,7	15,4	Mort.	17,0	16,2		14,0		16,6	15,3	17,6
28 à 1er janv.	21,0	20,0		19,4	20,1	15,4		18,5	17,0		13,0		15,2	14,1	18,3
2 à 6 —	14,4	26,0		15,0	18,5	14,0		18,5	16,2		16,6		8,7	12,6	16,2
7 à 11 —	21,6	30,2		18,8	25,5	16,4		20,0	18,2		14,2		8,9	11,5	18,5
12 à 16 —	11,4	33,0		13,8	18,1	20,2		18,0	19,1		11,2		14,1	12,6	18,2
17 à 21 —	10,6	23,8		Mort.	17,2	22,2		16,8	19,5		14,0		11,2	12,6	16,4
22 à 26 —	9,7	23,1			16,4	16,8		12,0	14,4		13,0		Mort.	13,0	14,9
27 à 31 —	23,4	Mort.			23,4	17,6		12,0	14,8		3,1			8,1	15,4
1er à 5 fév..	Mort.					16,2		Mort.	16,2		Mort.				16,2
6 à 10 —						16,0			16,0						16,0
11 à 15 —						18,6			18,6						18,6
16 à 20 —						Mort.									

	Survivants.	Morts.
Viande de cheval cuite	1	3
Viande cuite et pain	3	1
Pâtée	1	3

La moyenne totale de leurs poids à la fin de l'expérience au 14 mars donne, pour un poids initial de 100, et le poids des chiens morts étant représenté par 0 :

			Poids final.
Viande de bœuf crue sans graisse.	36,0	Moyenne totale de la viande crue.	70
Viande de cheval crue sans graisse.	63,0		
Viande de cheval crue avec graisse.	89,2		
Viande de cheval cuite			29,8
Viande cuite et pain			92,8
Pâtée			25,0

Dans cette série d'expériences, la valeur relative des alimentations semblerait donc les classer dans l'ordre suivant : Viande cuite et pain. Viande crue. Viande cuite. Pâtée.

La considération de l'alimentation chez les survivants d'une part, sur les morts, d'autre part, de la même façon que dans l'expérience précédente, nous conduit aux tableaux VII et VIII, pages 132 et 133.

Si nous tenons compte des variations de poids, nous arrivons aux résultats des tableaux IX et X, pages 134 et 135.

Expérience IV

Onze chiens sont mis en observation dans le courant des mois de février et mars. Les alimentations auxquelles ils sont soumis sont :

Viande crue de bœuf. .	Pharnace.
Viande crue et graisse.	Athalio, Xipharès, Roxanio, Œnonio, Zacharie, Mithridate.
Viande crue et pain. .	Bajazet, Aman, Joad.
Pâtée.	Monimio.

Ils sont inoculés le 15 mars par injection intraveineuse de culture de

TABLEAU XI

	VIANDE DE BŒUF crue.	VIANDE DE CHEVAL CRUE ET GRAISSE.						VIANDE CUITE ET PAIN.			PATÉE.
	— Pharnace.	Athalio.	Xipharès.	Roxanio.	Œnonio.	Zacharie.	Mithridate.	Bajazet.	Aman.	Joad.	— Monimio.
16 mars. . .	9,0=100	11,7=100	9,0=100	11,7=100	11,7=100	6,0=100	10,0=100	9,5=100	5,0=100	9,0=100	13,8=100
20 — . . .	100	90	100	99	107	100	90	100	100	100	96
25 — . . .	100	85	100	98	111	100	88	100	100	100	94
30 — . . .	100	72	98	101	106	95	85	101	96	92	96
4 avril. . .	111	75	103	102	108	100	80	105	94	100	99
9 — . . .	111	84	111	108	88	97	Mort.	105	100	104	99
14 — . . .	103	83	111	105	Mort.	93		105	92	96	97
19 — . . .	104	94	100	111		97		103	100	100	101
24 — . . .	111	103	100	111		92		105	100	111	101
29 — . . .	105	106	107	111		90		105	100	98	101
4 mai. . .	108	106	109	111		84		107	100	99	101
9 — . . .	110	107	109	111		80		109	100	98	101
14 — . . .	111	110	106	111		84		110	100	98	101
19 — . . .	111	113	110	114		87		112	100	98	101
24 — . . .	109	113	111	115		87		114	100	98	101
29 — . . .	111	114	111	115		87		116	100	98	101
3 juin . . .	111	115	111	115		87		118	100	98	101
8 — . . .	111	117	111	112		87		120	100	Mort.	101
13 — . . .	113	120	Mort	109		Mort.		Mort	100		101
18 — . . .	114	121	tué.	108				tué.	100	8,8	101
28 — . . .	115	123		107		5,2			100		101
											101
	10,4	14,4	10,0	12,5				11,4	5,0		14,0

Expérience IV

Tableau XII — chiens survivants — calories ingérées

	VIANDE de BŒUF crue. — Pharnace.	VIANDE DE CHEVAL CRUE ET GRAISSE. Athalio.	Xipharès.	Roxanio.	MOYENNE. VIANDE crue.	VIANDE CUITE ET PAIN. Bajazet.	Aman.	MOYENNE. VIANDE cuite et pain.	PATÉE. — Monimio.	MOYENNE GÉNÉRALE.
16-20 mars. . .	10,0	0	8,2	24,8	10,7	36,0	18,0	27,0	4,0	14,4
21-25 — . . .	17,9	0,4	8,2	26,8	13,3	34,8	12,0	23,4	9,7	15,6
26-30 — . . .	20,0	8,4	20,4	18,6	16,8	35,5	13,0	24,2	20,0	19,4
31-4 avril. . .	24,0	10,6	22,0	22,0	19,9	35,2	13,7	24,4	20,1	21,0
5-9 — . . .	18,0	16,8	36,0	23,8	23,6	35,0	13,0	24,0	16,6	22,6
10-13 — . . .	12,2	13,0	27,2	22,0	18,8	34,7	17,4	26,0	17,8	20,3
14-19 — . . .	14,7	40,0	16,4	40,1	27,8	34,6	18,4	26,5	24,4	26,6
20-24 — . . .	14,3	32,4	8,1	15,8	17,9	31,2	17,2	24,2	8,4	18,2
25-29 — . . .	18,4	44,0	12,5	28,2	25,7	34,6	14,8	24,7	17,3	24,2
30-4 mai . . .	23,5	32,0	23,0	43,4	30,4	34,6	18,4	26,5	14,8	27,1
5-9 — . . .	17,2	15,1	19,2	42,2	18,4	34,6	18,8	26,7	14,2	20,2
10-14 — . . .	22,0	20,0	21,0	15,5	18,8	34,5	19,2	26,9	15,4	19,2
15-19 — . . .	10,4	18,8	14,4	28,4	18,0	34,4	13,6	24,0	14,2	19,2
20-24 — . . .	17,2	24,4	23,5	16,4	20,3	33,1	21,0	27,0	13,2	21,2
25-29 — . . .	21,5	22,0	12,0	24,4	19,9	32,8	17,8	25,3	11,1	20,1
30-3 juin . . .	13,2	20,0	16,2	20,2	17,4	29,6	17,3	23,4	12,3	16,9
4-8 — . . .	15,0	26,4	17,4	7,0	16,4	38,3	16,0	27,2	13,8	19,2

Expérience IV

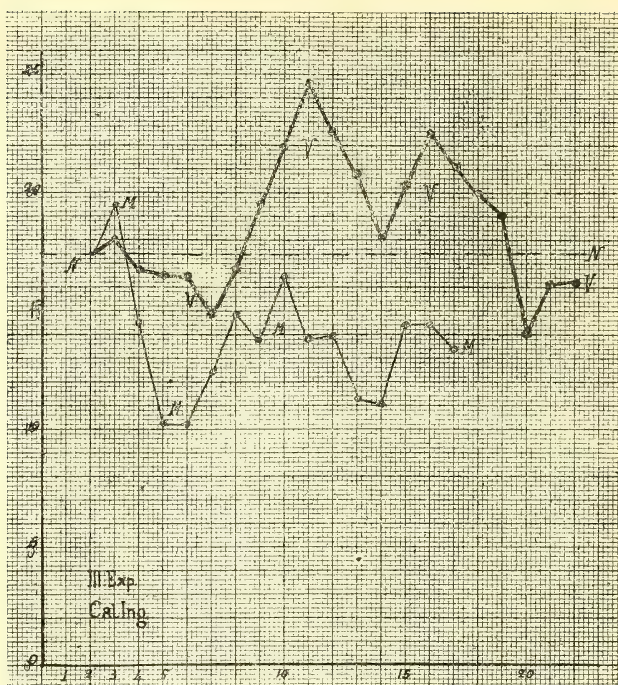
Tableau XIII — chiens morts — calories ingérées

	Viande crue et graisse.			Moyenne. Viande crue.	Viande cuite et pain. — Joad.	Moyenne totale.
	Zacharie.	Œnonio.	Mithridate.			
16-20 mars. .	18,4	18,2	16,0	17,5	19,0	17,9
21-25 — . .	14,6	25,4	10,0	16,7	15,6	17,9
26-30 — . .	26,0	22,0	23,6	23,5	18,5	22,5
31-4 avril. .	14,6	13,9	8,9	12,5	13,0	12,6
5-9 — . .	18,6	19,0	10,2	13,9	20,2	17,0
10-13 — . .	14,5	mort.	mort.	14,5	15,2	14,8
14-19 — . .	7,7			7,7	16,0	11,5
20-24 — . .	11,5			11,5	22,0	16,7
25-29 — . .	12,8			12,8	24,0	18,4
30-4 mai.. . .	4,4			4,4	19,0	11,7
5-9 — . .	15,6			15,6	15,6	15,6
10-14 — . .	16,6			16,6	16,1	16,3
15-19 — . .	20,0			20,0	17,0	18,5
20-24 — . .	8,6			8,6	16,4	12,5
25-29 — . .	13,2			13,2	9,3	11,2
30-3 juin.. . .	9,2			9,2	mort.	9,2
4-8 — . .	12.4 mort.			12,4		12,4

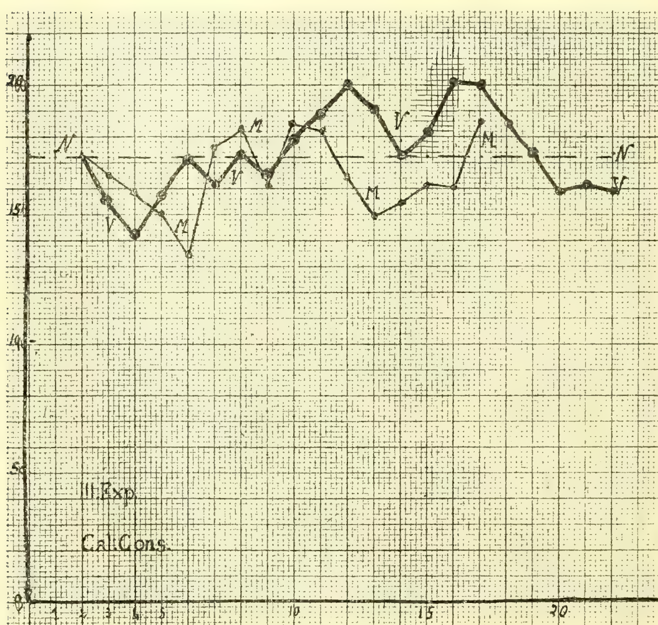
Expérience IV

Tableau XIV — chiens morts — calories consommées

	Viande crue et graisse.			Moyenne. Viande crue.	Viande. cuite et pain — Joad.	Moyenne totale.
	Zacharie.	Œnonio.	Mithridate.			
16-20 mars . .	18,4	11,9	19,8	16,7	17,3	16,9
21-25 — . .	14,6	15,4	18,0	16,0	17,3	16,3
26-30 — . .	20,3	28,0	29,0	25,6	15,8	23,2
31- 4 avril . .	20,3	30,8	12,9	21,3	15,7	19,9
5- 9 — . .	18,6	27,6	10,2	16,6	17,7	18,5
10-13 — . .	17,5	mort.	mort.	17,5	19,0	18,2
14-19 — . .	12,9			12,9	19,0	15,9
20-24 — . .	11,5			11,5	24,0	17,7
25-29 — . .	12,8			12,8	19,0	15,9
30- 4 mai. . .	13,1			13,1	15,6	14,3
5- 9 — . .	15,6			15,6	16,8	16,3
10-14 — . .	16,6			16,6	17,0	17,8
15-19 — . .	13,5			13,5	16,4	14,9
20-24 — . .	8,6			8,6	9,3	8,0
25-29 — . .	13,2			13,2	mort.	13,2
30- 3 juin. . .	9,2			9,2		9.2
4- 8 — . .	12,4 mort.			12,4		12,4



Calories ingérées.

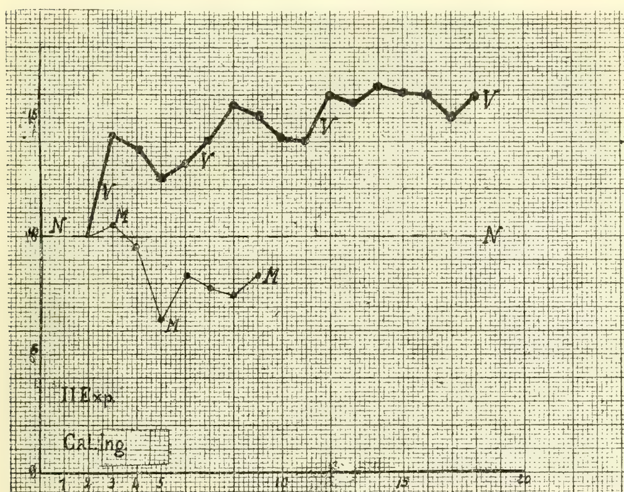


Calories consommées.

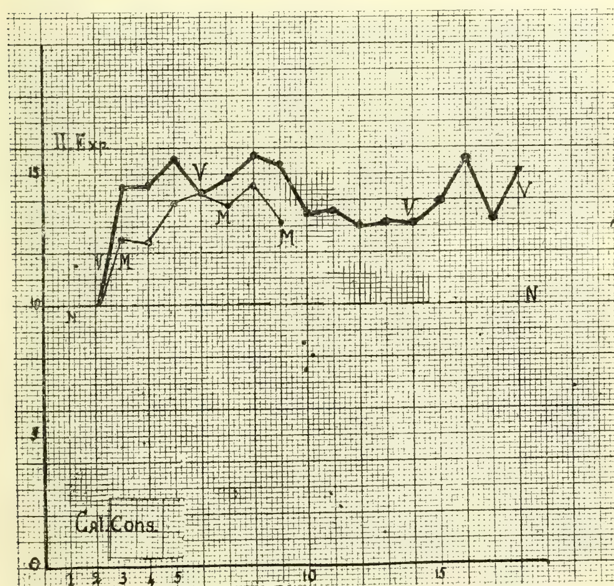
Graphiques représentant les variations de la quantité de calories ingérées ou consommées par les chiens tuberculeux

V chiens survivants — M chiens morts — N moyenne nécessaire à l'alimentation des chiens normaux.

SÉRIE D'ÉTÉ

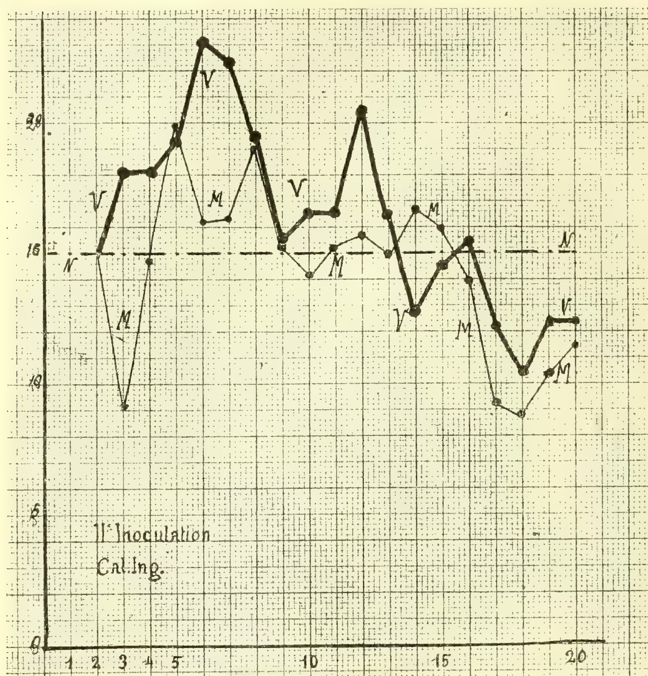


Calories ingérées.

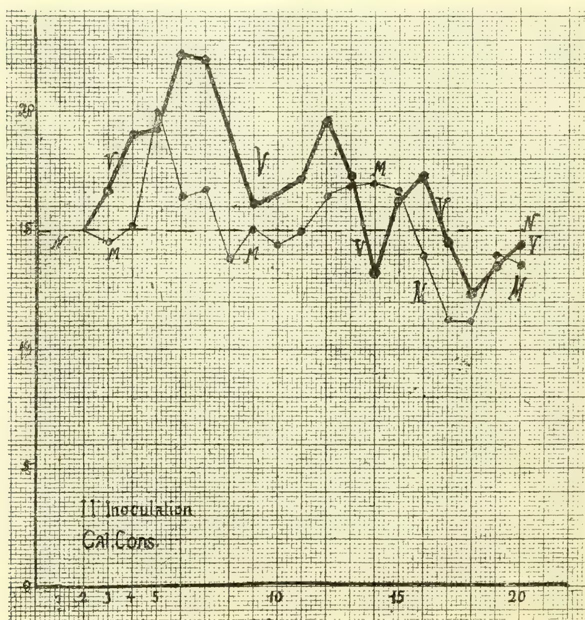


Calories consommées.

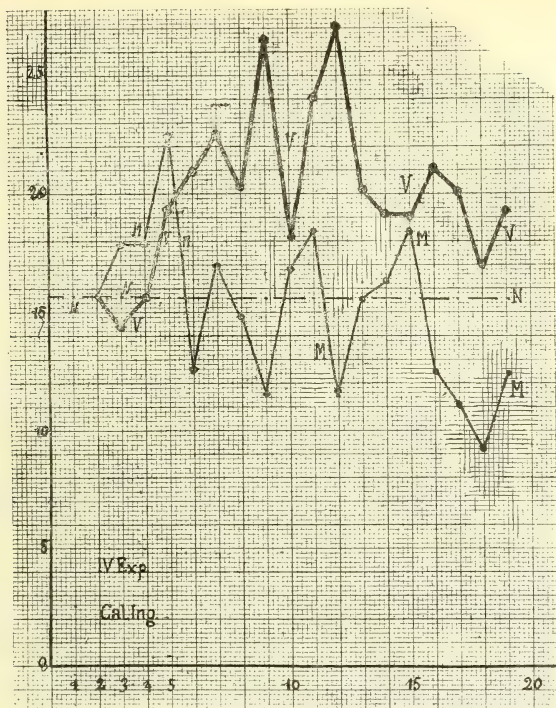
Graphique représentant la variation de l'alimentation
Pour les chiens survivants V et pour les chiens morts M



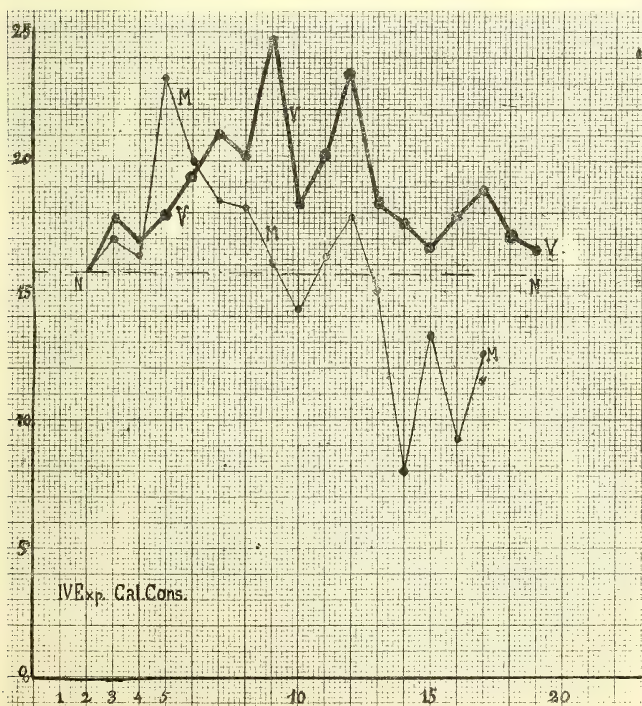
Calories ingérées.



Calories consommées,



Calories ingérées.



Calories consommées.

Tableau XV — chiens survivants — calories consommées

	VIANDE de BŒUF crue. — Pharnace.	VIANDE DE CHEVAL CRUE et graisse. Athalio.	Xipharès.	Roxanio.	MOYENNE. VIANDE crue.	VIANDE CUITE et PAIN. Bajazet.	Aman.	MOYENNE. VIANDE cuite et pain.	PATÉE. Monimio.	MOYENNE. GÉNÉRALE.
16-20 mars. . .	10,0	11,0	16,6	20,8	14,6	33,6	18,0	25,8	11,4	17,3
21-25 — . .	17,9	8,5	16,6	19,6	15,6	32,4	12,0	22,2	9,7	16,9
26-30 — . .	18,2	8,4	20,4	19,6	16,6	33,0	13,0	23,0	12,4	17,8
31- 4 avril. . .	18,2	14,7	22,0	21,2	19,0	33,0	13,7	23,3	14,1	19,5
5- 9 — . .	18,0	20,4	25,5	21,4	21,3	32,6	13,0	22,8	16,6	21,1
10-13 — . .	12,2	33,7	25,5	22,0	18,3	32,4	17,4	24,9	17,8	20,1
14-19 — . .	14,7	30,6	16,4	36,4	24,5	34,6	18,4	26,5	22,4	24,8
20-24 — . .	14,3	26,4	13,9	22,1	19,2	31,2	17,2	24,2	13,0	18,3
25-29 — . .	18,4	25,6	12,5	22,1	19,6	34,6	14,8	24,7	13,0	20,1
30- 4 mai.. . .	18,4	25,6	13,5	43,4	25,2	34,6	18,4	26,5	11,1	23,4
5- 9 — . .	17,2	22,6	14,4	22,2	19,1	29,8	18,8	24,3	14,2	18,4
10-14 — . .	17,2	11,0	15,8	15,5	14,8	29,6	19,2	24,4	15,4	17,7
15-19 — .	10,4	16,1	14,4	14,9	13,9	29,2	17,8	24,2	14,2	16,6
20-24 — . .	17,2	17,4	14,6	16,4	16,4	29,0	17,3	23,1	13,2	17,9
25-29 — . .	17,2	21,0	14,6	19,4	18,0	28,8	17,8	23,3	11,1	19,0
30- 3 juin. . .	13,2	14,3	16,2	20,2	15,9	26,8	17,3	22,0	12,3	17,2
4- 8 — . .	15,0	16,6	17,4	9,8	14,7	26,6	16,0	21,3	13,8	16,5

bacille de Koch et les variations de poids que l'on observe sont données dans le tableau XI. Cette expérience montre donc les résultats suivants :

	Survivants.	Morts.
Viande crue.	4	3
— cuite et pain.	2	1
Pâtée.	1	0

La moyenne des poids à la fin de l'expérience :

Viande crue	65
Viande cuite et pain. . .	73
Pâtée	101

Nous voyons là encore des résultats heureux avec trois sortes d'alimentation.

La considération de la valeur thermodynamique des aliments va nous conduire chez les chiens survivants et chez les chiens morts aux chiffres des tableaux XII et XIII, p. 138 et 139.

Si l'on fait intervenir les variations de poids, ces chiffres deviennent ceux des tableaux XIV et XV, p. 139 et 144.

Ration alimentaire du chien tuberculeux. — Dans toutes les expériences qui précèdent, nous voyons se dégager le fait d'une ration alimentaire très élevée. Ces résultats sont rendus infiniment plus visibles par l'emploi de graphiques.

Dans la seconde expérience, nous voyons (page 141) que quant aux calories ingérées, les chiens tuberculeux survivants en absorbent une quantité infiniment plus élevée que la moyenne des calories utilisées par les chiens normaux. Au contraire, les chiens tuberculeux morts en absorbent des quantités très inférieures à cette moyenne. Pour cette même expérience la considération des calories consommées est, pour les morts comme pour les survivants, très supérieure à cette moyenne. Le chiffre qui semble représenter la quantité de calories nécessaires aux chiens tuberculeux en été paraît osciller entre 14 et 15, alors que la moyenne de l'alimentation des chiens normaux est de 10,2.

La suralimentation nécessaire provenant de conditions

inhérentes à cet état pathologique particulier serait donc, d'après cette expérience, de 40 à 50 p. 100 de l'alimentation normale.

La troisième expérience, faite en hiver, donne des résultats certainement moins nets. Nous voyons cependant que les calories ingérées par les chiens ayant succombé sont de beaucoup inférieures à la moyenne normale.

Elles sont au contraire sensiblement supérieures, quand on considère l'alimentation des chiens ayant survécu.

Pour les calories consommées nous voyons les moyennes se maintenir aux environs de la moyenne normale : l'indication de la suralimentation ne paraît pas manifeste comme dans l'expérience précédente.

Au contraire, dans la série de printemps nous observons les mêmes faits que dans l'expérience II. Quant aux calories ingérées, les chiens morts ont une moyenne inférieure à la moyenne 15,7; les chiens survivants atteignent presque le double de cette moyenne.

La quantité de calories consommées, quoique un peu faible quand il s'agit des chiens morts, est cependant très supérieure à la moyenne 15,7 et oscille autour de 20 calories par dmq., soit 33 p. 100 de l'alimentation de l'animal normal.

En résumé, nous pouvons donc dire que le chien tuberculeux consomme une quantité de calories plus élevée que le chien normal. Cette quantité représente la suralimentation que l'on est conduit à appliquer dans le traitement de cette maladie et, c'est, croyons-nous, la démonstration expérimentale de la nécessité de cette suralimentation.

Les chiffres que nous avons obtenus nous permettent de dire que ces besoins sont probablement variables avec la saison, qu'ils sont maxima en été et qu'ils atteignent alors 50 p. 100 des besoins normaux; qu'au printemps ils ne représentent plus que 33 p. 100; qu'en hiver enfin ils dépassent à peine les combustions normales, très élevées en raison même de la température plus basse.

Action des aliments sur l'évolution de la tuberculose. — Si nous résumons l'influence de la nature des alimentations, nous arrivons au tableau suivant :

	Viande crue avec ou sans graisse. Viande à 60°.		Viande cuite avec ou sans graisse.		Viande cuite avec pain.		Pâtée.	
	surviv.	morts.	surviv.	morts.	surviv.	morts.	surviv.	morts.
Été......	2	2	1	3	0	0	2	0
Hiver	6	5	1	3	3	2	1	3
Printemps..	4	3	0	0	2	1	1	0
	12	10	2	6	5	2	4	3
	survie 60 p. 100		survie 25 p. 100		survie 71 p. 100		survie 51 p. 100	

Nous ne pouvons pas conclure d'après ces chiffres à la nécessité d'une alimentation plutôt que d'une autre. Cependant nous voyons que, d'une part, la viande crue et la viande cuite associée à des hydrates de carbone paraissent exercer une action réparatrice ; la mortalité est relativement faible pour les chiens soumis à cette alimentation ; elle est au contraire très élevée pour les chiens nourris à la viande cuite seule ou associée avec des graisses, alimentation qui ne paraît nullement favorable à la guérison de la tuberculose.

Durée de survie. — Si nous considérons les différentes séries d'animaux en expérience, nous voyons que la survie pour les chiens qui ont succombé a été pour les différentes alimentations et aux différentes saisons :

Viande crue avec ou sans graisse. Viande à 60°.		Viande cuite avec ou sans graisse.		Viande cuite avec graisse.		Pâtée.	
SÉRIE D'ÉTÉ :							
	jours		jours				
Surya....	80	Hyderabad .	45				
Çoukryana..	55	Rama....	40				
SÉRIE D'HIVER :							
					jours		jours
Thésée ...	60	Djaggernat .	25	Néron.	20	Aricie....	70
Théramène..	60	Assuérus. .	55			Abner ...	60
Andromaque.	20	Titus....	20			Agamemnon.	51
Achille ...	80	Burrhus ..	70				
Hippolyte ..	45						

Viande crue avec ou sans graisse. Viande à 60°.	Viande cuite avec ou sans graisse.	Viande cuite et pain.	Pâtée.
SÉRIE DE PRINTEMPS :			
		jours	jours
Œnonio. . . 25		Joad . 75	
Mithridate. . 15			
Zacharie. . . 80			
Moyenne. 49,5	42,5	47,5	48,3

Ces chiffres nous montrent la presque identité de moyenne de survie pour trois alimentations, 48 jours environ. Ce résultat paraît encore montrer l'identité de valeur de toutes les alimentations. Cependant, la viande cuite a une inflence nettement défavorable, la moyenne de survie n'est que de 42 jours.

Variation de poids des animaux tuberculeux. — Si nous considérons les variations de poids des animaux tuberculeux, nous devons encore faire la même classification et examiner de part et d'autre les chiens tuberculeux morts et les chiens tuberculeux guéris.

Pour les premiers, la moyenne des poids à la fin de chaque expérience était :

CHIENS SURVIVANTS

Viande cuite avec ou sans gr. Viande à 60°.	Viande cuite avec ou sans graisse.	Viande cuite et pain.	Pâtée.
SÉRIE D'ÉTÉ :			
Siva. 95	Brahma. 105		Kali 103
Indra 106			Vichnou . . 98
SÉRIE D'HIVER :			
Étéocle . . . 108	Octave . 109	Jocaste. . . 113	Pyrrhus . . 100
Oreste 126		Mathan. . . 135	
Clytemnestre. 122		Britannicus. 132	
Mardochée . . 138			
Phœnix . . . 145			
Pylade. . . . 130			

Viande crue avec ou sans gr. Viande à 60°.	Viande cuite avec ou sans graisse.	Viande cuite et pain.	Pâtée.
SÉRIE DE PRINTEMPS :			
Pharnace. . . 115		Aman . . . 100	Monimio. . 101
Athalio. . . . 123		Bajazet. . . 120	
Xipharès. . . 111			
Roxanio . . . 107			
Moyenne . 119	112	118	100

Nous voyons que tous les chiens tuberculeux qui guérissent ont considérablement engraissé. Si nous nous rapportons d'autre part au chiffre de calories nécessaires à l'animal tuberculeux, nous voyons que ce chiffre est plus élevé que la moyenne des calories nécessaires à un chien normal, nous pouvons immédiatement trouver l'explication de cet engraissement dans une loi bien connue de la physiologie. *Le chien tuberculeux, pour satisfaire à des besoins plus grands que les chiens normaux, mange plus que le chien normal; il dépasse la mesure qui lui est nécessaire, et accumule des réserves; le chien tuberculeux, qui guérit, engraisse.*

CHIENS AYANT SUCCOMBÉ

Séries.	Viande crue avec ou sans graisse. Viande à 60°.	Viande cuite avec ou sans graisse.	Viande cuite et pain.	Pâtée.
Été.	Surya 90	Hyderabad. 53		
	Çoukryana. . 62	Rama . . . 63		
		Djaggernat. 75		
Hiver.	Thésée . . . 57	Assuérus . 72	Néron. 87	Aricie . . 72
	Théramène . 80	Titus . . . 72		Abner . . 59
	Andromaque. 93	Burrhus . . 92		Agamemnon. 93
	Achille . . . 80			
	Hippolyte . . 62			
Print.	Œnonio . . . 88		Joad . 98	
	Zacharie. . . 87			
	Mithridate. . 80			
	Moyennes . . 78,9	74,5	92,5	74,7

D'après ce tableau nous voyons au contraire que les chiens qui meurent présentent un amaigrissement pro-

TABLEAU XVI — INFLUENCE D'UNE SECONDE INJECTION

	VIANDE CRUE.	VIANDE CRUE ET GRAISSE.				VIANDE CUITE.	VIANDE CUITE ET PAIN.			PATÉE.
	Étéocle.	Mardochée.	Phœnix.	Clytemnestre.	Pylade.	Octave.	Mathan.	Britannicus.	Jocaste	Pyrrhus.
16 mars	5,3 = 100	11,0 = 100	9,0 = 100	12,2 = 100	10,0 = 100	10,0 = 100	10,0 = 100	10,0 = 100	15,3 = 100	10,0 = 100
20 —	99	98	100	98	98	98	99	100	100	100
25 —	98	96	100	99	98	95	98	100	100	95
30 —	101	99	100	97	98	97	103	95	101	90
4 avril	102	103	100	103	98	100	102	100	102	87
9 —	102	102	100	107	100	100	102	95	105	87
14 —	89	100	100	105	100	100	101	101	100	88
19 —	94	99	100	100	98	98	102	97	101	87
24 —	92	98	100	98	100	100	97	95	105	95
29 —	98	98	95	98	100	103	95	90	105	95
4 mai.	94	95	95	98	96	90	96	90	sacrifiée.	90
9 —	89	95	91	98	94	100	98	90		89
14 —	85	94	94	98	93	100	96	90		89
19 —	85	92	98	98	92	100	92	85		90
24 —	85	91	98	96	92	100	92	85		90
29 —	83	87	98	93	90	100	90	80		88
4 juin.	mort.	86	98	91	90	100	85	77		87
9 —		84	98	87	90	100	86	76		86
14 —		82	98	82	88	100	mort.	76	(100)	95
		mort.								mort.

gressif; ce qui est la conséquence d'une alimentation toujours insuffisante pour les besoins.

Ces deux tableaux nous montrent que la viande crue et la viande cuite additionnée de farine sont les deux alimentations qui favorisent le plus l'engraissement.

Influence d'une seconde inoculation. — Dix chiens, survivant à la troisième expérience (série d'hiver), ont reçu, à la date du 15 mars, une seconde inoculation avec la culture tuberculeuse habituelle.

TABLEAU XVII

CHIENS MORTS APRÈS LA 2e INJECTION — CALORIES INGÉRÉES

	VIANDE CRUE.		MOYENNE de la VIANDE crue.	VIANDE CUITE et pain. — Mathan.	PATÉE. — Pyrrhus.	MOYENNE GÉNÉRALE.
	Étéocle.	Mardochée.				
16-20 mars. .	3,7	10,2	6,9	13,6	9,5	9,2
21-25 — .	12,2	12,0	12,1	22,4	12,2	14,7
26-30 — .	11,8	29,6	20,7	18,9	18,0	19,8
31- 4 avril. .	14,4	14,2	14,3	19,6	16,7	16,2
5- 9 — .	14,4	13,4	13,9	16,8	20,8	16,3
	(Pâtée)					
10-14 — .	15,1	15,2	15,1	15,5	30,9	19,1
		V. cuite et pain.				
15-19 — .	12,1	12,8	12,4	14,1	23,2	15,5
20-24 — .	14,4	10,9	12,6	14,7	17,1	14,2
25-29 — .	13,2	11,6	12,4	19,1	17,5	15,3
30- 4 mai . .	18,2	11,6	11,4	16,8	23,4	15,7
5- 9 — .	8,1	11,0	9,5	18,4	22,8	15,0
10-14 — .	13,2	15,4	14,3	21,6	16,7	16,7
15-19 — .	13,2	14,1	13,6	19,8	16,7	15,9
20-24 — .	8,3	10,3	9,3	19,8	17,2	13,9
25-29 — .	3,4	10,6	7,0	13,0	9,8	9,2
30- 4 juin. .	4,6	11,4	8,0	8,1	10,9	8,8
5- 9 — -	mort	11,6	11,6	8,4	11,3	19,4
10-14 — .		12,1	12,1	mort	10,7	11,4
		mort			mort le 1er juillet	

Les alimentations auxquelles ils étaient soumis étaient :

Viande crue. . . . . . . Étéocle.
Viande cuite et graisse. Mardochée, Phœnix, Clytemnestre, Pylade.

Viande cuite.	Octave.
Viande cuite et pain.. .	Mathan, Britannicus, Jocaste.
Pâtée.	Pyrrhus.

Les variations de poids qu'ils ont présentées sont données dans le tableau XVI :

Cette expérience donne donc les résultats suivants pour des chiens ayant subi une seconde inoculation.

	Survivants.	Morts.
Viande crue et graisse	3	2
Viande cuite	1	0
Viande cuite et pain	2	1
Pâtée.	0	1

De telle sorte que les moyennes des poids à la fin de l'expérience, en attribuant la valeur zéro au poids des chiens morts, devient :

Viande crue	70
Viande cuite	100
Viande cuite et pain	58
Pâtée	0

La valeur thermodynamique des aliments ingérés, en séparant de part et d'autre les chiens survivants et les chiens morts, a pour valeur les chiffres suivants (tableaux XVII et XVIII) :

La variation de poids entraîne, comme nous l'avons dit, une certaine différence entre les calories ingérées et les calories utilisées.

Si l'on tient compte de cette variation, on arrive aux tableaux XIX et XX :

La mortalité dans cette seconde inoculation a été très inférieure à celle des chiens inoculés une première fois ; il semble qu'il y ait eu une pseudo-vaccination : nous voyons, en effet, que le nombre des chiens survivants représente 60 p. 100 des chiens en expérience, moyenne des chiens alimentés à la viande crue dans les expériences précédentes.

Nous trouvons encore dans la considération de la ration

TABLEAU XVIII — CHIENS SURVIVANT A UNE DEUXIÈME INJECTION — CALORIES INGÉRÉES

	VIANDE CRUE ET GRAISSE			MOYENNE de la VIANDE crue et graisse.	VIANDE CUITE —	VIANDE CUITE ET PAIN.		MOYENNE de la VIANDE cuite et du pain.	MOYENNE TOTALE.
	Phœnix.	Clytemnestre.	Pylade.		Octave.	Britannicus.	Jocaste.		
16-20 mars.	15,0	22,0	14,2	17,1	16,6	13,4	21,4	17,4	18,1
21-25 —	19,9	29,6	16,6	18,7	14,1	11,9	21,4	16,6	18,2
26-30 —	24,0	21,8	19,2	21,7	18,1	11,7	21,4	16,5	19,3
31- 4 avril.	31,0	31,0	18,0	26,6	18,0	19,0	21,4	20,2	23,1
5- 9 —	31,6	34,0	18,2	27,9	14,0	14,5	21,4	17,9	22,3
10-14 —	21,6	27,6	18.1	22,4	14,1	14,9	21,4	18,1	19,6
15-19 —	16,2	23,0	7,0	15,6	14,1	11,1	21,4	16,2	15,6
20-24 —	18,0	23,1	8,2	16,4	15,2	13,3	21,4	17,3	16,6
25-29 —	23,4	23,1	6,0	17,5	15,0	10,9	21,4	16,1	16,6
30- 4 mai.	30,0	34,0	12,2	25,4	15,8	10,5	21,4	15,9	20,6
5- 9 —	18,8	23,0	8,4	16,7	13,9	7,4	21,4	14.4	16,5
10-14 —	16,5	14,2	11,6	14,3	12,0	10,0	morte	10,0	12,8
15-19 —	16,6	19,0	8,5	13,7	17,3	11,9	d'accident.	11,9	14,6
20-24 —	25,2	11,5	12,8	16,5	19,6	8,5		8,5	15,5
25-29 —	20,0	8,6	14,0	13,2	14,2	7,7		7,7	12,3
30- 4 juin.	12,2	8,6	8,4	9,7	14,4	9,5		9,5	10,6
5- 9 —	17,6	8,7	9,2	11,8	15,0	11,6		11,6	12,4
10-14 —	19,8	8,4	8,0	12,1	sacrifié.	14,4		14,4	12,4

alimentaire consécutive à une seconde inoculation des résultats identiques à ceux trouvés dans les expériences précédentes : augmentation considérable dans la quantité de calories ingérées pour les chiens guéris ; cette quantité est plus faible pour les chiens qui sont morts (Voir les 9 Graphiques, aux pages 140, 141, 142, 143.)

Tableau XIX

CHIENS MORTS APRÈS LA 2e INJECTION — CALORIES CONSOMMÉES

	VIANDE CRUE. — Étéocle.	VIANDE CRUE ET GRAISSE. — Mardochée.	MOYENNE. Viande crue.	VIANDE CUITE et pain. — Mathan.	PATÉE, — Pyrrhus.	MOYENNE générale.
16 à 20 mars.	8,8	10,2	9,5	22,4	16,8	14,5
21 à 25 —	13,0	12,0	12,5	18,9	17,2	15,2
26 à 30 —	13,0	29,6	21,3	19,6	18,0	20,0
31 à 4 avril .	14,4	14,2	14,3	17,7	19,2	16,3
5 à 9 —	14,4	13,4	13,9	17,0	22,2	16,7
	Pâtée.					
10 à 14 —	16,8	15,2	16,0	9,5	13,4	13,7
		Viande cuite et pain.				
15 à 19 —	14,0	12,8	13,4	10,2	23,2	15,0
20 à 24 —	14,4	10,9	12,6	15,3	17,1	14,4
25 à 29 —	13,2	11,6	12,9	16,8	17,5	15,0
30 à 4 mai. .	12,2	11,6	11,9	18,4	23,4	16,4
5 à 9 —	12,2	11,0	11,6	24,6	22,8	16,9
10 à 14 —	13,2	18,6	15,9	19,8	16,7	17,0
15 à 19 —	13,2	17,4	15,3	19,8	16,7	16,7
20 à 24 —	8,3	15,0	12,6	15,4	17,2	13,9
25 à 29 —	3,4	15,2	9,3	14,6	12,2	11,3
30 à 4 juin. .	4,6	13,8	9,2	14,6	11,4	11,1
5 à 9 —	Mort.	14,0	14,0	15,6	12,2	13,9
10 à 14 —		14,6	14,6	15,6	11,2	13,6
		Mort.			Mort le 1er juill.	

Les calories utilisées pour les uns et les autres pendant le premier mois qui a suivi l'inoculation étaient supérieures de 50 p. 100 environ au chiffre moyen de l'alimentation. Donc, là encore, nous trouvons la nécessité de la suralimentation.

TABLEAU XX — CHIENS SURVIVANT A UNE 2e INJECTION — CALORIES CONSOMMÉES

	VIANDE CRUE ET GRAISSE.			MOYENNE. — VIANDE CUITE et pain.	VIANDE CUITE et pain.	VIANDE CUITE.		MOYENNE. — VIANDE CUITE et pain.	MOYENNE GÉNÉRALE.
	Phœnix.	Clytemnestre.	Pylade.		Octave.	Britannicus.	Jocaste.		
16 à 20 mars. . . .	15,0	22,0	14,2	17,0	16,6	13,4	21,4	17,4	16,6
21 à 25 —	19,9	29,6	16,6	22,0	14,1	11,9	21,4	16,6	19,0
26 à 30 —	24,0	21,8	19,2	21,6	16,8	11,7	21,4	16,5	19,1
31 à 4 avril. . . .	31,0	31,0	18,0	26,6	15,4	19,0	21,4	20,2	22,3
5 à 9 —	31,6	34,0	18,2	27,6	13,8	14,5	21,4	17,9	22,2
10 à 14 —	21,6	27,6	18,1	22,4	14,0	14,5	21,4	17,9	19,2
15 à 19 —	19,2	23,0	7,6	16,6	13,8	11,1	21,4	16,2	16,0
20 à 24 —	18,0	23,1	8,2	16,4	15,2	13,3	21,4	17.3	16,6
25 à 29 —	24,4	23,1	6,0	14,2	15,0	14,3	21,4	17,8	17,2
30 à 4 mai. . . .	21,7	34,0	12,2	22,6	15,8	10,5	21,4	15,9	19,6
5 à 9 —	21,7	23,0	13,0	19,2	13,8	11,0	21,4	16,2	17,3
10 à 11 —	16,5	14,2	14,8	15,1	12,0	11,0	21,4	11,0	13,1
15 à 19 —	16,6	19,0	11,3	15,6	17,3	16,9	Sacrifiée.	16,9	16,2
20 à 24 —	27,2	13,8	11,1	17,3	19,6	15,0		15,0	17,3
25 à 29 —	20,0	13,0	11,0	14,6	14,2	14,2		14,2	14,5
30 à 4 juin	12,2	13,2	8,4	11,2	14,4	13,6		13,6	12,3
5 à 9 —	17,6	13,5	9,2	13,4	15,0	13,0		13,0	13,6
10 à 14 —	19,8	14,4	10,2	14,8	13,4	14,4		14,4	14,4

La survie, pour les chiens qui ont succombé, a été plus élevée que dans toutes les expériences précédentes.

Viande crue.	Etéocle.	70	jours.
	Mardochée.	85	—
Viande cuite et pain .	Mathan.	80	—
Pâtée	Pyrrhus.	85	—
Moyenne		80	—

La survie plus longue, la forte proportion des chiens complètement guéris semble donc bien indiquer une sorte de vaccination, chez le chien.

Conclusions relatives au § V. — 1° La ration alimentaire du chien tuberculeux est plus élevée que la ration moyenne nécessaire au chien normal. Cette ration est variable avec la saison.

2° La viande cuite seule paraît en général insuffisante à l'alimentation des tuberculeux.

3° Pour les chiens qui succombent, la durée de survie est d'environ un mois et demi.

4° L'animal tuberculeux qui guérit, engraisse, l'animal tuberculeux qui meurt, maigrit.

5° Les chiens tuberculeux ayant guéri une première fois sont moins sensibles à l'action d'une seconde injection.

Considérations relatives à la thérapeutique humaine. — Des expériences et des résultats qui précèdent nous croyons pouvoir déduire un certain nombre de faits s'appliquant au traitement de la tuberculose chez l'homme. Nous croyons en particulier avoir démontré la nécessité physiologique de la suralimentation et avoir déterminé les limites de cette suralimentation.

Les variations caloriques alimentaires que nous observons chez le chien suivant la saison tiennent évidemment à l'influence de la température. Cette influence, sous nos climats, est certainement bien plus faible sur l'homme que sur le chien ; car par des moyens artificiels, vêtements et

chauffage, nous ramenons la température ambiante à celle du semestre le plus chaud de l'année.

Si donc nous étendons nos résultats du chien à l'homme nous pouvons conclure que la valeur de la suralimentation doit osciller aux environs de 30 p. 100. Ce chiffre ne représente néanmoins que la quantité nécessaire aux besoins du tuberculeux. Comme il dépasse la mesure qui lui est nécessaire, il faut lui fournir une certaine proportion d'aliments correspondant à l'accumulation de réserves, à un engraisssement progressif. Le chiffre de la suralimentation chez l'homme devrait donc, d'après les expériences précédentes, atteindre 50 p. 100 de la ration alimentaire de l'homme normal au repos.

Conclusions générales.

En résumé, les conclusions principales de notre travail sont les suivantes :

1° Les quantités de calories que représentent les aliments ne doivent pas être rapportées au poids, mais bien à la surface.

2° En été, les quantités d'aliments nécessaires et suffisantes représentent environ les 2/3 de la ration d'hiver.

3° Chez les animaux tuberculeux, les dépenses alimentaires sont plus élevées que chez les animaux normaux. Nous avons ainsi démontré expérimentalement la nécessité de la suralimentation.

4° Le chien qui survit satisfait à ses besoins par l'ingestion d'une quantité d'aliments considérable, dépassant d'ailleurs beaucoup ses besoins eux-mêmes : il engraisse.

Le chien qui succombe mange peu et satisfait à ses besoins par un amaigrissement progressif et continu, qui le conduit à la mort.

5° Enfin la suralimentation nécessaire paraît variable chez le chien suivant la saison ; elle est de 50 p. 100 en été, 33 p. 100 au printemps, et ne semble pas dépasser beaucoup l'alimentation moyenne, en hiver.

IV

ÉTUDE SUR

L'ALIMENTATION DES CHIENS TUBERCULEUX

Par M. Charles Richet

Avec la collaboration de MM. P. Lassablière, Ed. Lesné
et Charles Richet fils.

Les études dont nous allons donner ici un bref exposé ont été entreprises pour résoudre une question de majeure importance. Il s'agissait de savoir quelle est, parmi les alimentations diverses, celle qui convient le mieux à des chiens tuberculisés, tant au point de vue de l'azote que des calories ingérées. Nous avons pu, comme on le verra plus loin, déterminer quelques-uns des minima nécessaires. On constatera, en outre, que d'autres problèmes bien intéressants aussi, ont pu être abordés, et, très partiellement, résolus.

Dans un autre mémoire, qui suivra celui-ci, nous donnerons quelques études sur la ration alimentaire d'individus (hommes) tuberculeux.

I. — MÉTHODES ET CALCULS

En cette question, comme dans presque toutes celles de la physiologie, il est deux méthodes foncièrement différentes : l'une consiste à entreprendre une expérience rigoureuse et détaillée, sur un ou deux animaux tout au plus ; à faire l'analyse complète des ingesta et des excreta (urine et matières fécales), de manière à avoir l'état exact des calories assimilées et des calories ingérées. On obtient ainsi de nombreux chiffres, très précis. Mais tous ces chiffres ne peuvent se référer qu'à un ou deux animaux ; car le dosage des matières fécales et urinaires n'est possible que sur un ou deux animaux tout au plus, quand on veut le faire tous les jours pendant plusieurs mois.

De fait, la précision n'est qu'apparente ; puisque, si l'on n'expérimente que sur deux chiens, il n'est pas permis de conclure. Il faudrait prendre des animaux différents de taille, d'âge, de sexe, de fourrure, en des saisons diverses, dans des conditions variées d'infection tuberculeuse, pour avoir le droit de conclure ; de sorte que, tout compte fait, l'autre méthode, plus grossière, qui consiste à peser les aliments sans s'occuper des excreta, mais qui porte sur un grand nombre d'animaux divers, donne des documents plus abondants, permet des conclusions plus certaines, quoique chaque chiffre soit moins précis.

C'est cette seconde méthode, aussi laborieuse que l'autre, mais donnant beaucoup plus de résultats, — car elle permet d'expérimenter sur beaucoup d'animaux, — que nous avons adoptée.

1° *Calcul des calories ingérées.*

Pour calculer les calories ingérées, nous avons pris, en chiffres ronds, la valeur calorimétrique des aliments. La viande crue (de cheval), la viande cuite (de cheval), le sucre,

la farine de froment, le riz et le lait ont été les seuls aliments employés.

La viande crue a une composition moyenne de :

Matières protéiques.	20
— grasses	2
Eau.	78

La chaleur de combustion est, pour 1 gramme de graisse, de 9 calories 4; pour 1 gramme de matière albuminoïde (déduction faite de sa transformation en urée), de 4 calories 3, ce qui donne, pour 100 grammes de viande $20 \times 4{,}3 + 2 \times 9{,}4$; en somme, 104 calories 8, pour 100 grammes de viande. On peut donc admettre le chiffre rond de 100 calories pour 100 grammes de viande crue. Le chiffre de graisse est d'ailleurs très variable, même quand on prend soin, comme nous l'avons fait, d'éliminer à la main, assez grossièrement, la graisse interposée entre les fibres musculaires. En assignant à 100 grammes de viande crue la valeur de 100 calories, nous ne sommes pas loin de la vérité. Car l'effet utile d'un aliment ne constitue que les 4/5 de cet aliment même; de sorte que le nombre des calories ne serait, dans le cas d'alimentation par la viande crue, que de 85 calories p. 100. Mais dans le cas actuel, il faut plutôt admettre 100 que 85 calories; car la viande de cheval contient des quantités notables de glycogène, et la proportion d'albuminoïdes de 20 p. 100 est plutôt faible, aussi bien que la proportion de 2 p. 100 de graisse.

Somme toute, l'erreur n'est pas grande en attribuant 100 calories (effet utile) à 100 grammes de viande crue.

La viande cuite, au point de vue thermogène, est de la viande crue déshydratée. De nombreuses expériences faites par Aug. Perret et moi nous ont appris que 100 grammes de viande cuite (100°) représentent assez exactement 150 grammes de viande crue comme valeur calorigène. Nous admettrons donc, en chiffres ronds, 150 calories pour 100 grammes de viande cuite.

Pour les autres aliments, le plus souvent la pâtée était constituée de la manière suivante :

Farine (de froment)	15
Sucre (de canne).	15
Lait.	70

Et nous avons admis le chiffre moyen de 160 calories pour 100 grammes de cette pâtée.

Voici comment se peut justifier ce chiffre :

Lait, avec 3,5 p. 100 d'albuminoïdes; 4,9 p. 100 de sucre, et 3,7 p. 100 de beurre; farine, avec 10 p. 100 de matière protéique; 0,9 p. 100 de graisse, et 74,7 p. 100 d'hydrates de carbone; ce qui donne, pour 100 grammes de pâtée :

15 grammes de farine, soit.	1,53 d'albumine. 0,13 de graisse. 11,25 d'hydrates de carbone.
15 — de sucre . . .	15 — —
70 — de lait. . . .	2,35 d'albumine. 3,43 de sucre. 2,59 de graisse.

Soit encore :

Albuminoïdes..	3,88
Hydrates de carbone	29,68
Graisse	2,72

La valeur calorimétrique sera :

Saccharose (3,96).	59,40
Lactose (3,77)	12,93
Amidon (4,23)	47,58
Pour les hydrates de carbone . .	119,91
— la graisse (9,2)	25,02
— les albumines (glutine). . .	7,95
Caséine	11,33
Total.	164,21

Comme il faut réduire un peu le chiffre total, nous l'amènerons de 164 à 160 calories. (Nous n'avons pas tenu compte de la cellulose ingérée, qui n'est pas alibile, ou

à peine.) La valeur calorimétrique de l'albumine a été calculée en supposant qu'elle n'a pas été totalement brûlée, mais qu'elle s'est transformée en urée.

Finalement, les chiffres adoptés seront :

100 calories	pour 100 grammes	de viande crue.
150 —	—	de viande cuite.
160 —	—	de pâtée.

Je ferai remarquer que, si le chiffre 160 a été adopté, quoiqu'il soit très proche du chiffre 164, en dépit de la proportion moyenne de 80 p. 100 du *Nützeffect*, c'est parce que, pendant la préparation de cette bouillie, une certaine quantité d'eau s'évapore, et qu'en réalité elle s'est légèrement concentrée, malgré les précautions prises pour empêcher l'évaporation de l'eau pendant la cuisson.

Pour tous les chiens en expérience, la quantité d'aliments était quotidiennement pesée, et il était tenu compte de la quantité qu'ils avaient laissée.

2° *Calcul de l'azote ingéré.*

Les chiffres précédents, qui se rapportent à la proportion des albuminoïdes, nous permettent de savoir la proportion d'azote. La viande crue contient 20 p. 100 d'albumine, soit $3^{gr},2$ d'azote ; la viande cuite contiendrait donc $4^{gr},80$ d'azote. Mais une partie notable de l'azote est entrée en dissolution dans le bouillon. Des expériences faites par Aug. Perret, pour le dosage de l'azote total avec la méthode de Kjeldahl, nous ont montré qu'il y a dans la viande cuite $4^{gr},15$ d'azote p. 100.

Quant à la pâtée, elle ne contient que $0^{gr},6$ d'azote p. 100.

Dans certains cas, nous avons modifié la composition de la pâtée alimentaire, soit en remplaçant la farine de froment par le riz ($6^{gr},7$ d'albumine p. 100, au lieu de $10^{gr},2$), soit en coupant le lait avec son volume d'eau. Et, naturellement, nous avons tenu compte de ces modifications dans le calcul total des calories ingérées.

3° *Rapport des calories et de l'azote à la surface du corps.*

Nous n'avons pas cru devoir adopter la méthode ordinaire, qui consiste à rapporter le total des calories ingérées (par vingt-quatre heures) au poids du corps, car c'est une donnée absolument inutile, quand il s'agit de comparer des chiens de poids très différent. Elle est même erronée, ce qui est plus grave que d'être inutile, car elle conduirait à comparer des valeurs qui ne sont pas comparables. Un chien de 25 kilogrammes a un rayonnement proportionnel à sa surface, comme un chien de 5 kilogrammes. Si la quantité de calories était calculée par kilogrammes, ce chien de 25 kilogrammes aurait besoin de cinq fois plus qu'un petit chien de 5 kilogrammes; et, de fait, sa surface est de 95 décimètres carrés, alors que le petit chien de 5 kilogrammes a une surface de 33. Le rapport des poids est donc de 5 à 1, tandis que le rapport des surfaces est de 3 à 1.

C'est cette relation avec la surface qui, seule, importe; car l'animal dépense des calories en rapport avec sa radiation à l'extérieur, par conséquent en rapport avec sa surface. J'ai montré, il y a déjà longtemps (*Trav. du laboratoire*, 1893, 1, p. 539) que la production d'acide carbonique et l'absorption d'oxygène sont, l'une et l'autre, chez des animaux de même espèce et de taille différente, rigoureusement proportionnelles à la surface de ces animaux, et non à leur poids.

Je ne sais pourquoi cette notion, que j'ai pu introduire dans la physiologie, et qui est maintenant classique, n'a pas été appliquée au calcul des calories ingérées par l'alimentation. De fait, c'est la seule méthode qui permette d'établir des comparaisons fructueuses.

Le calcul de la surface peut se faire, d'après les méthodes classiques, en adoptant la formule de MEEH : $S = K\sqrt{P^{\frac{2}{3}}}$, P étant le poids, et K, chez le chien, étant égal à 11,2.

En construisant un tableau graphique, on arrive facile-

ment à trouver quelle est la surface correspondante d'un chien de poids donné.

Il ne faut cependant pas s'exagérer l'exactitude de cette mensuration de la surface. Déjà, le poids même d'un animal n'est qu'une donnée assez imparfaite ; car un chien très gras de 10 kilogrammes ne peut être comparé, pour le poids de ses viscères, à un chien de même poids extrêmement maigre. D'autre part, la formule de Meeh n'est ni rigoureuse, ni absolue, et il se peut fort bien que, pour des chiens de race différente et de pelage varié, elle ne soit pas pareillement applicable.

Enfin, — et c'est là la principale difficulté, — quand un chien change de poids, va-t-on lui donner une surface différente à mesure que son poids se modifie ? Voici un chien de 10 kilogrammes qui maigrit assez, sous l'influence de la tuberculose, pour ne plus peser que 8 kilogrammes ; faudra-t-il prendre le poids initial, ou le poids moyen, ou le poids final, pour juger de sa surface ?

De fait, nous avons pris le poids moyen, et nous adoptons une surface en chiffres ronds, toujours exprimée en décimètres carrés ; mais il ne nous est pas prouvé que cette méthode (adoption de la moyenne arithmétique entre le poids initial et le poids final) soit sans reproche. Elle ne peut être, en tout cas, qu'approximative. En réalité, il ne semble pas qu'en pareille matière on puisse espérer plus qu'une approximation [1].

Nous avons aussi rapporté la quantité d'azote ingéré à la surface totale, et non au poids, quoique les raisons soient moins fortes, pour adopter cette proportionnalité, que quand il s'agit des calories. Mais, somme toute, il est vraisemblable, sinon prouvé, que même la consommation des albuminoïdes

1. Récemment, dans la *Revue scientifique,* un critique obligeant m'a durement reproché de ne pas tenir compte de la *taille* des chiens. Cet ingénieux auteur a probablement connaissance d'une dimension nouvelle, qui ne serait pas comprise dans la mesure du volume et de la surface.

se proportionne à la surface, plutôt qu'au poids de la matière vivante.

Je n'entre pas dans plus de détails ; on trouvera dans le travail d'AUG. PERRET reproduit plus haut (voy. p. 78-1580), et dans un court travail que j'ai publié à ce sujet (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1902, 76-79, et *Trav. du lab.*, V, 520), des données numériques établissant le formel avantage à prendre l'unité de surface pour mesure des calories ingérées.

4° *Calcul des calories consommées ou réservées.*

Nous abordons enfin un autre problème, qui est le plus difficile, et sur lequel règne le plus d'incertitude.

Il s'agit de savoir comment nous apprécierons les calories consommées par des chiens dont le poids se modifie.

Il est clair qu'un chien dont le poids diminue consomme des calories venant de sa propre substance ; et, inversement, si son poids augmente, il fixe un certain nombre de calories qu'il emprunte à son alimentation ; de sorte que, dans un cas, il y a des calories consommées ; dans l'autre cas, des calories fixées. Nous pouvons appeler, pour simplifier le langage, les unes, des calories de dénutrition ; les autres, des calories de fixation.

Mais quels chiffres adopter?

Dans le mémoire que j'ai déjà cité, me référant aux travaux de LAWES et GILBERT, d'une part, de CHOSSAT et de VOIT, de l'autre, je supposais qu'une augmentation de 100 grammes représente 65 grammes de graisse : soit 617,5, et, en chiffres ronds, 600 calories ; et, d'autre part, qu'une diminution de poids de 100 grammes représente, comme diminution de poids de muscle et de graisse, très exactement, 300 calories.

Mais il ne semble pas qu'on doive absolument adopter ces chiffres ; car, si un animal subit des variations de poids d'abord de 10 kilogrammes à 9 kilogrammes, puis à 11 kilogrammes, on lui fera successivement perdre 3000 calories (de dénutrition), puis gagner 12000 calories (de réserve),

ce qui est absurde, puisque, en réalité, il n'aura gagné que 1 000 grammes sur son poids initial. Il faut donc adopter le même chiffre pour la dénutrition que pour la réserve, sans se dissimuler, d'ailleurs, qu'il s'agit là de données assez incertaines.

Aussi bien, ne tenons-nous compte que du poids final de l'animal, sans nous occuper des variations de poids qu'il a présentées dans le cours de l'expérience.

Il m'a d'abord paru qu'il fallait prendre le chiffre moyen, c'est-à-dire 450 calories, aussi bien pour les calories de dénutrition que pour les calories de réserve, quand il y a 100 grammes de perte en poids, ou 100 grammes de gain en poids.

Dans le mémoire qui a paru dans la *Revue de médecine* (janv. 1903) j'avais adopté le chiffre moyen de 450 calories pour 100 grammes de poids vif; mais des études ultérieures m'ont prouvé qu'il fallait admettre un chiffre différent, soit le chiffre de 300 calories. En effet les expériences de Lawes et Gilbert, quelque intéressantes qu'elles soient, portent sur des animaux soumis à l'engraissement, c'est-à-dire augmentant en graisse, plus que n'augmentent des animaux normaux, qui, au lieu de s'enrichir uniquement en graisse, augmentent en muscles, en sang, en tissus. *A posteriori*, chez des chiens qui ont perdu, on voit une fixation de calories si forte qu'avec 450 calories fixées pour une augmentation de 100 grammes du poids, la dépense en calories par radiation calorique deviendrait nulle, ce qui est absurde. C'est donc le chiffre de 300 calories pour 100 grammes de tissu que nous adopterons, un peu arbitrairement.

Si nous admettons le chiffre de 300 calories, cela signifie à peu près ceci que, sur 100 grammes de gain, il y a 20 p. 100 de graisse fixée, 20 p. 100 d'albuminoïdes, et 60 p. 100 d'eau; que, sur 100 grammes de perte, il y a 20 p. 100 de graisse brûlée, 20 p. 100 d'albuminoïdes brûlés et 60 grammes d'eau perdue. Il est clair que cela n'est pas tout à fait exact.

Mais, faute de mieux, nous pouvons prendre ce chiffre moyen.

Nous n'avons pas tenu compte de l'azote dans ces calculs relatifs à la dénutrition ou à la réserve ; car, d'une manière générale, la quantité de cet azote brûlé ou fixé est assez faible. D'ailleurs, nous ne pouvions en connaître le chiffre que, si nous eussions fait, ce qui, à cause du grand nombre d'animaux expérimentés, eût été impossible, le dosage des quantités d'azote éliminé par les urines.

5° *Conclusions.*

Comme conclusions, voici les données introduites dans nos calculs :

	Calories.	Azote (en grammes).
100 grammes de viande crue. .	= 100	3,2
100 — — cuite. .	= 150	4,15
100 — de pâtée.	= 160	0,62

Surface des chiens en décimètres carrés (nous donnons les chiffres ronds) ; par décimètres et demi-décimètres carrés :

Poids.	Surface.	Poids.	Surface.
2.	18	16.	71
3.	23	17.	74
4.	28	18.	77
5.	32,5	19.	80
6.	37	20.	82,5
7.	41	21.	85
8.	44,5	22.	88
9.	48,5	23.	90,5
10.	51,5	24.	93,5
11.	55	25.	96
12.	58,5	26.	98,5
13.	62	27.	101
14.	65	28.	103,5
15.	68	29.	106

II. — DE LA VIRULENCE DE LA TUBERCULOSE INJECTÉE

Il eût été très désirable que les bacilles tuberculeux (en bouillon liquide) injectés (tuberculose humaine) eussent possédé toujours une virulence égale; mais il ne nous a pas été possible d'obtenir cette identité. Même, dans quelques cas, bien malgré nous, les cultures ont été très atténuées.

Pourtant cette atténuation de la tuberculose a eu un avantage, encore que nous ne l'ayons pas cherché : c'est que l'étude a pu être faite des effets de l'alimentation dans les cas de tuberculose à modérée intensité. Il est tout aussi intéressant, en effet, d'étudier les tuberculoses atténuées que les tuberculoses très virulentes; et, quoique moins éclatante, l'influence de l'alimentation sur la marche de la maladie n'en est pas moins considérable.

Il est inutile de rappeler ici que la tuberculose du chien est tout à fait différente, par son évolution, de la tuberculose chez l'homme. C'est de la granulie pulmonaire, sans formation d'abcès et de cavernes. Toujours le poumon est pris; et, dans 80 p. 100 des cas, le poumon est seul atteint. Dans d'autres cas, relativement fréquents, 20 p. 100 environ, il y a de la tuberculose hépatique; le rein, le cerveau, les os, les articulations ne sont qu'assez rarement atteints.

III. — DU NOMBRE DE CALORIES NÉCESSAIRES PAR UNITÉ DE SURFACE

La première question qu'il s'agit de résoudre, c'est de savoir combien il faut de calories, quelle que soit l'origine alimentaire de ces calories, pour entretenir la vie des chiens tuberculeux.

Le tableau suivant, dans lequel ont été sériés les animaux tuberculisés, d'après le nombre des calories ingérées (calculées par décimètre carré et par jour), donnera une bonne idée de la qualité nécessaire.

Nom du chien.	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Observations.
1. Ninive. . .	6,7	14,4	7,7	»	Mort le 23e jour.
2. César . . .	7,1	12,5	5,4	»	— 21e —
3. Rhamsès. .	7,8	12,1	4,3	»	— 15e —
4. Nabuch . .	8,1	13,3	4,7	»	Survit le 36e —
5. Angers . .	8,6	12,4	3,8	»	Mort le 23e —
6. Décius. . .	9,1	12,9	3,8	»	— 18e —
7. Babylone .	10,0	14,4	4,4	»	Survit le 36e —
8. Bordeaux .	10,6	11,8	1,2	»	— 35e —
9. Sésostris. .	10,9	12,3	1,4	»	— 33e —
10. Horatius. .	12,2	9,5	»	2,7	— 55e —
11. Marseille. .	12,6	11,8	»	0,8	— 60e —
12. Caïus . . .	12,7	11,3	»	1,4	— 55e —
13. Blois . . .	13,0	13,0	»	»	— 43e —

Ces chiffres nous montrent que, quand la ration n'a pas atteint un chiffre supérieur à 12 calories par décimètre carré, il y a eu amaigrissement de l'animal, autophagie et dépérissement. Les neuf chiens dont la ration a été inférieure à 11 calories par décimètre carré avaient cependant à leur disposition une nourriture abondante et une ration bien suffisante ; s'ils n'ont pas mangé, c'est que l'appétit leur a fait défaut.

Certes, il serait très intéressant de savoir s'ils ont été malades (et s'ils sont morts) parce qu'ils n'ont pas mangé ; ou si c'est parce qu'ils étaient malades qu'ils n'ont pas mangé. Des expériences sont en cours d'exécution pour essayer de résoudre la question, au moins partiellement. Mais, actuellement, nous constatons simplement ceci, c'est que, si la ration ingérée n'atteint pas ce minimum de onze calories, quelle que soit d'ailleurs la cause pour laquelle il n'y a pas ingestion de onze calories, l'animal dépérit et meurt. Il se dégage donc de cette expérience une première conclusion fort importante, à savoir, que *le nombre des calories par décimètre carré de surface doit être au moins supérieur à 11, pour que l'animal puisse survivre.*

Mais, pour savoir la quotité moyenne — et non pas mi-

nimale — des calories dépensées, nous allons étudier, sur les 50 chiens dont nous relatons ici l'histoire, la moyenne générale des calories consommées.

Nous éliminerons de cette moyenne :

1° Les chiens ayant reçu plus ou moins de viande crue (*Horatius*, *Caius*, *Nevers*, *Tiberius*, *Titus*, *Roanne*, *Virgile*, *Tacite*);

2° Les chiens ayant reçu un excès de sel dans leur alimentation (*Blois*, *Orléans*, *Tours*, *Gien*);

3° Les chiens témoins (*Lohengrin*, *Albérich*, *Hagen*);

4° Les chiens n'ayant pas reçu une quantité suffisante d'azote (*Paris*, *Darly*, *Darlem*).

Voici les noms de ces autres chiens, sériés comme plus haut, d'après les calories ingérées, par unité de surface :

Nom du chien.	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Observations.
15. Annibal. .	13,7	13,7	»	»	Mort le 23e jour.
20. Nemrod.. .	14,2	13,1	»	1,1	A survécu.
21. Toulouse .	14,5	14,8	0,3	»	—
22. Günther. .	14,6	14,1	»	0,5	—
25. Scipion . .	15,7	14,6	»	1,1	—
26. Voltaire. .	16,0	18,0	2,0	»	—
30. Hilda . . .	17,3	17,8	0,8	»	—
31. Sand . . .	18,4	17,7	»	0,7	—
32. Régulus. .	18,4	17,2	»	1,2	—
33. Buffon. . .	18,9	19,5	0,6	»	—
34. Lyon . . .	19,2	18,7	»	0,5	—
35. Asdrubal. .	19,2	21,2	2,0	»	—
36. Sigurd. . .	19,5	17,7	»	1,8	—
38. Niort . . .	20,9	21,9	1,0	»	—
39. Scévola . .	21,0	21,0	»	»	—
40. Quinet . .	21,6	23,8	2,2	»	—
41. Attila. . .	21,7	23,9	2,2	»	—
42. Parsifal. .	22,4	22,4	»	»	—
43. Raspail . .	23,0	26,0	3,0	»	—
44. Brunehild.	23,1	22,6	»	0,5	—
45. Vercingétorix.	25,9	27,0	1,1	»	—
46. Dumont. .	26,0	26,4	0,4	»	—

La moyenne des calories consommées a été dans ces cas

complexes, y compris les neuf chiens précédents, de 17 calories par décimètre carré. On doit rapprocher ce chiffre du chiffre de 16,9 que j'avais indiqué antérieurement pour les chiens tuberculeux; et cela d'autant plus que *Dumont* (46) et *Raspail* (43) ont reçu à quinze jours de distance l'un et l'autre une seconde injection de culture tuberculeuse; or, leurs chiffres en calories sont parmi les plus forts de la série.

Nous pouvons donc dire qu'en moyenne la dépense des calories par décimètre carré pour les chiens tuberculeux *varie entre 12,4 (minimum) et 27,5 (maximum), oscillant autour d'une moyenne de 17 calories par décimètre carré.*

En appliquant ces données à l'homme, ce que nous pouvons faire, grâce au principe de la proportionnalité à la surface, sachant que pour un homme de 70 kilogrammes (ayant une surface moyenne de 190 décimètres carrés) la quantité absolue de calories est au minimum de 2400 (repos), et au maximum de 3800 calories (travail), nous trouvons, par décimètre carré, un chiffre minimum de 12,5 et un chiffre maximum de 20 calories : ce qui concorde absolument avec les résultats obtenus sur le chien.

En apparence, ce chiffre de 18 calories paraît concorder très bien avec le nombre des calories calculées d'après les quantités de carbone brûlé. Mais cette concordance n'est qu'apparente, comme je vais essayer de le montrer.

J'ai prouvé (*Travaux du Laboratoire*, 1893, p. 563) que la proportion du CO^2 exhalé est, pour un chien, de 27 centigrammes par décimètre carré et par heure; ce qui nous donne par 24 heures 13 cal. 92 pour la combustion de carbone. En supposant que l'oxygène combiné au carbone est la cinquième partie de l'oxygène combiué à l'hydrogène (quotient respiratoire 0,8), cela ferait 3 cal. 46 pour la formation de l'eau; au total 17 cal. 38, chiffre tout à fait voisin de celui qui représente la moyenne des calories dépensées par le chien tuberculeux.

Toutefois cette assimilation serait bien inexacte; car le chiffre de CO^2 de 0,27 (et par conséquent de 17 cal. 38) s'applique à des chiens éveillés et en état de grande activité musculaire; état qui ne peut être comparé à celui d'un chien à la niche pendant 24 heures, qui dort une bonne partie de ce temps et qui a des échanges bien plus faibles.

Il vaut mieux comparer ce chiffre à ceux que j'ai obtenus, par la méthode calorimétrique indirecte, sur des chiens normaux (voir, plus haut, le mémoire de A. Perret, p. 60, et *Travaux du Laboratoire*, V, 1902, p. 521).

Nous avons eu les chiffres suivants pour les chiens nourris à la viande cuite et pâtée.

Été (IV).	Moyenne = 12,15
Automne (XII). . .	Moyenne = 15,10
Hiver (IV).	Moyenne = 14,80

Or, chez nos chiens tuberculeux, nous trouvons une moyenne bien différente; c'est-à-dire 18,6. Et encore faut-il remarquer :

1° Que la plupart de ces chiens ont été observés en été (juin, juillet, août 1904);

2° Que le minimum de consommation, sauf le cas de *Marseille* (11,4), a été de 12,4 pour *Bordeaux*, c'est-à-dire supérieur à la moyenne de consommation des chiens normaux.

Nous croyons donc avoir le droit de conclure ce fait très important, que A. Perret a bien indiqué plus haut, à savoir que *la consommation des chiens tuberculeux, par rapport à celle des chiens normaux, passe de 13,5 à 18,5* (en chiffres ronds), *soit s'élève de 25 p. 100, à peu près.*

Il semble qu'on ait le droit de conclure de là que, dans la tuberculose du chien, la suralimentation est nécessaire.

La conclusion générale de ces premières considérations est *qu'il faudra donner à un chien tuberculeux* (*à tuberculose de modérée toxicité*), *pour le maintenir en bon état de santé, au moins 18 calories par décimètre carré.*

IV. — INFLUENCE DU GENRE D'ALIMENTATION

Si, au lieu de donner à un chien tuberculeux de la viande cuite et de la bouillie, on l'alimente avec de la viande crue, les résultats sont différents.

Dans toute cette série d'expériences, trois chiens seulement ont été nourris exclusivement à la viande crue (de cheval).

	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.
12. Caius	12,7	11,4	»	1,3
14. Tiberius	13,5	10,0	»	3,5
28. Nevers.	16,4	17,6	1,2	»
Moyenne.	**14,1**	**13,0**		

Si, à ces trois chiens, nous ajoutons les deux qui ont reçu 50 p. 100 de viande crue :

10. Horatius	12,2	9,6	»	2,8
16. Virgile.	14,0	13,3	»	0,7

Nous avons pour ces cinq chiens, nourris à la viande crue, une moyenne de calories consommées égale, en chiffres ronds, 12 calories ; chiffre notablement inférieur au chiffre moyen (17).

Ainsi, on peut conclure que *l'alimentation à la viande crue permet à la consommation calorique de s'abaisser à 12 par décimètre carré.*

Ce fait est d'autant plus remarquable que cette diminution dans la consommation de calories est due en grande part à ce que les chiens ainsi alimentés fixent des calories de réserve. De ces cinq chiens, il en est quatre qui ont augmenté de poids.

Donc non seulement la viande crue diminue la consommation en calories, *mais elle permet la fixation de ces calories sous la forme de réserves nutritives,* ce qu'aucun autre aliment ne fait à pareil degré.

Si nous sérions nos cinquante chiens d'après la quantité de calories fixées, nous avons le tableau suivant :

Tiberius.	Viande crue	seule	3,5
Horatius.	—	50 p. 100 et bouillie. . .	2,8
Sigurd.	—	75 p. 100 et bouillie . . .	1,8
Caius.	—	seule.	1,4

Ainsi, sur cinquante chiens, il en est quatre seulement ayant fixé plus de 1 calorie de réserve (par jour et par décimètre carré). C'est 3/5 ou 60 p. 100 des chiens à la viande crue, tandis que, sur les chiens alimentés autrement, il n'y en a qu'un seul, *Sigurd*, soit 1/34 ou 3 p. 100.

Le fait est corroboré par la comparaison avec des chiens recevant de moindres quantités de viande crue :

Roanne.	25 p. 100
Titus.	20 —
Tacite	20 —

Ceux-là ont donné respectivement :

	Calories d'ingestion.	Calories de consommation.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.
Titus	14,8	15,6	0,5	»
Tacite	16,2	18,2	1,3	»
Roanne	28,5	27,5	»	0,7

Leur consommation calorique moyenne a été de 20,6, c'est-à-dire très élevée ; et ils n'ont pas fixé de calories de réserve.

Comme conclusion nous dirons que, *si la viande crue représente 50 p. 100, ou plus de 50 p. 100, en poids, de l'alimentation du chien tuberculeux, la consommation en calories tombe de 18 à 12 calories, et l'excès des calories ingérées est fixé dans les tissus sous forme de réserve.*

Même cette expérience est plus probante encore qu'elle ne le paraît au premier abord ; car nous pouvons comparer les chiens injectés le même jour par la même culture tuberculeuse.

Ce jour-là (8 juillet) 14 chiens ont été injectés. Voici l'histoire de ces 14 chiens (toujours au point de vue des calories de dénutrition et de réserve).

		Calories d'ingestion.	Calories de consommation.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	
Viande crue seule.	Tiberius . . .	13,5	10,0	»	3,5	
	Caius.	12,7	11,3	»	1,4	
Viande crue 50 p. 100	Horatius . . .	12,2	9,4	»	2,8	
	Virgilius . . .	14,0	13,3	»	0,7	
Viande crue 20 p. 100	Titus.	14,8	15,3	0,5	»	
	Tacitus. . . .	16,2	17,5	1,3	»	
Autres alimentations.	César	7,1	12,6	5,5	»	mort.
	Vercingétorix.	25,9	26,9	1,0	»	
	Annibal. . . .	13,7	13,7 (?)	»	»	mort.
	Asdrubal. . .	19,2	21,0	2,0	»	
	Régulus . . .	18,4	17,2	»	1,2	
	Scipion. . . .	15,7	14,5	»	1,2	
	Scévola . . .	21,0	21,0	»	»	
	Décius. . . .	9,1	12,9	3,8	»	mort.

Les moyennes sont alors :

	Calories d'ingestion.	Calories de consommation.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	Mortalité p. 100.
Viande crue (II) 100 p. 100.	13,1	10,7	»	2,4	0
— (II) 50 p. 100.	13,1	11,4	»	1,7	0
— (II) 20 p. 100.	15,5	16,4	0,4	»	0
Autres aliments (VIII) . .	15,0	17,2	2,2	»	37 p. 100

Il semble difficile, après ces chiffres, de douter de l'efficacité de la viande crue (à dose élevée) pour permettre à l'animal de fixer des calories de réserve et de survivre.

V. — DE L'INFLUENCE DES DIVERSES AUTRES ALIMENTATIONS SUR LA CONSOMMATION DES CALORIES

Nous allons grouper nos chiens selon qu'ils ont reçu 100 p. 100 de bouillie seule; 25 p. 100 de bouillie et 75 p. 100 de viande cuite; 50 p. 100 de bouillie et 50 p. 100 de viande cuite; 75 p. 100 de bouillie et 25 p. 100 de viande cuite et 100 p. 100 de bouillie seule.

Voici l'histoire de ces chiens :

A. — 100 P. 100 DE VIANDE CUITE

			Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	
5. Angers. . . .	8,6	13,1	4,5	»	Mort le 23e jour
8. Bordeaux. . .	10,6	11,4	1,2	»	Survit.
11. Marseille. . .	12,6	11,8	»	0,8	—
15. Annibal. . . .	13,7	13,7	»	»	Mort le 20e jour avec ascite.
36. Asdrubal. . .	19,2	21,2	2,0	»	
Moy. des V.	**12,9**	**14,3**			

Excès des calories de dénutrition . . . . . 1,4 (moy.).
Calories de dénutrition des survivants. . . 0,8
Mortalité. . . . . 20 p. 100

B. — 75 P. 100 DE VIANDE CUITE ET 25 P. 100 DE BOUILLIE

			Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	
1. Ninive	6,7	15,1	8,4	»	Mort le 23e jour.
7. Babylone. . .	10,0	14,5	4,5	»	Très malade, sacrifié.
22. Günther. . . .	14,6	14,1	»	0,5	Survit.
37. Sigurd. . . .	19.5	17,7	»	1,8	—
Moy. des IV.	**12,7**	**15,4**			

Excès des calories de dénutrition. 2,6
Calories de dénutrition des survivants . . 0,7
Mortalité. . . . . 25 p. 100

C. — 50 P. 100 DE VIANDE CUITE ET 50 P. 100 DE BOUILLIE

3. Rhamsès. . .	7,8	12,1	4,3	»	Mort le 15e jour.
9. Sésostris. . .	10,9	12,2	1,3	»	Survit.
21. Toulouse. . .	14,5	14,8	0,3	»	—
25. Scipion. . . .	15,7	14,6	»	1,1	—
30. Hilda.	17,3	17,8	0,5	»	—
32. Régulus . . .	18,4	17,2	»	1,2	—
35. Lyon.	19,1	18,9	»	0,2	—
39. Niort.	20,9	21,9	1,0	»	—
44. Parsifal . . .	22,4	22,4	»	»	—
Moy. des IX .	**16,3**	**16,9**			

Excès des calories de dénutrition. 0,5
Calories de dénutrition des survivants. . . 0,1
Mortalité. . . . . 11 p. 100

D. — 25 P. 100 DE VIANDE CUITE ET 75 P. 100 DE BOUILLIE

4. Nabuch. . . .	8,1	12,8	4,7	»	Sacrifié malade.
6. Décius. . . .	9,1	13,0	3,9	»	Mort le 18e jour.
20. Nemrod . . .	14,2	13,1	»	1,1	Survit.
26. Voltaire . . .	16,0	17,9	1,9	»	—
31. Sand.	18,4	17,7	»	0,7	—
33. Buffon. . . .	18,9	19,5	0,6	»	—
40. Scévola. . . .	21,0	21,0	»	»	—
42. Quinet. . . .	21,6	23,9	2,3	»	—
43. Attila	21,7	24,0	2,3	»	—
45. Raspail. . . .	23,0	26,0	3,0	»	—
46. Brunehild . .	23,1	22,6	»	0,5	—
48. Dumont . . .	26	26,4	0,4	»	—
Moy. des XII.	**18,4**	**19,8**			

Excès des calories de dénutrition. 1,4
Calories de dénutrition des survivants . . 0,8
Mortalité. . . . . 16 p. 100

E. — 100 P. 100 DE BOUILLIE

2. César.	7,1	12,6	5,5	»	Mort le 21e jour.
47. Vercingétorix.	25,9	27,0	1,1	»	Survit.
Moy. des II. .	**16,5**	**19,8**			

Excès des calories de dénutrition. 3,3
Calories de dénutrition des survivants . . 1,1
Mortalité. . . . . 50 p. 100

Et, pour que ces données soient plus faciles à comparer, nous les présenterons sous la forme suivante, en n'inscrivant que les moyennes :

	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition. Totales	Calories de dénutrition. des vivants.	Calories de réserve.	Mortalité.
Viande cuite seule (V). .	12,9	14,3	1,4	0,8	»	20 p. 100
— 75 p. 100 (IV). .	12,7	15,4	2,6	0,7	»	25 —
— 50 — (IX) .	16,3	16,9	0,5	0,1	»	11 —
— 25 — (XII).	18,4	19,8	1,4	0,8	»	16 —
Bouillie seule (II). . . .	16,5	19,8	3,3	1,1	»	50 —

Et maintenant, voulant faire un peu de clarté en un sujet complexe, nous allons donner un dernier tableau, dans

lequel nous mettrons : 1° les chiens nourris à la viande crue, ou avec 50 p. 100 au moins de viande crue, ce qui paraît être la meilleure alimentation; 2° les chiens ayant reçu 50 p. 100 de bouillie et 50 p. 100 de viande cuite, ce qui paraît décidément être une meilleure combinaison que toute autre (sauf la viande crue) ; 3° les autres chiens (viande cuite seule, ou 75 p. 100 de viande cuite).

	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	Mortalité p. 100.
A					
Viande crue 100 p. 100 et 50 p. 100 de viande crue (V).	13,7	12,4	»	1,3	»
B					
Viande cuite 50 p. 100 et bouillie 50 p. 100 (IX). .	16,3	16,8	0,5	»	11
C					
Autres alimentations (XXIII).	16,1	17,7	1,6	»	22

D'où il ressort bien nettement que la viande crue, tout en constituant une ingestion moindre de calories, permet la fixation de calories mieux que tout autre aliment sous la forme de réserves nutritives.

J'appellerai encore l'attention sur un autre fait qui me paraît bien digne de remarque.

Si l'on série des chiens, comme nous l'avons fait dans les tableaux précédents, d'après les calories ingérées (en éliminant les chiens à la viande crue, les témoins, et les chiens ayant reçu du chlorure de sodium), on peut en faire trois groupes selon qu'ils ont ingéré : α) moins de 11 calories par décimètre carré; β) entre 11 et 20 calories par décimètre carré ; γ) plus de 20 calories par décimètre carré.

On a alors le tableau suivant :

α. Moins de 11 calories ingérées (IX).	Moy. 4,5	calories	de dénutrition.
β. Entre 11 et 20 calories ingérées (XIII).	— 0,2	—	de réserve.
γ. Plus de 20 calories ingérées (IX).	— 1,1	—	de dénutrition.

Ce ne sont donc pas les chiens qui ont ingéré le plus de calories qui se portent le mieux et qui engraissent. Nullement : ceux-là, à alimentation surabondante, continuent à maigrir et font de l'autophagie. Ce fait n'est paradoxal que d'apparence. Il me semble qu'on peut l'interpréter en disant que ces chiens, étant plus atteints par la tuberculose, sentent le besoin d'une alimentation surabondante ; ce qui ne les empêche pas, au moins dans les premiers temps, de maigrir et de dépérir.

VI. — DE L'INFLUENCE DU CHLORURE DE SODIUM SUR L'ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE

Dans l'alimentation normale de ces chiens, la quantité de chlorure de sodium est relativement faible ; car la viande, le lait et la farine ne contiennent que de faibles quantités de cette substance.

Dans la viande il y a, d'après BUNGE (art. ALIMENTS du *Dictionnaire de physiologie*, I, p. 307), 0,14 p. 100 de NaCl ; dans le lait 0,07 p. 100 ; dans la farine 0,017 seulement ; ce qui donne pour la composition de notre bouillie la minuscule quantité de 0,05 p. 100. La ration moyenne des chiens étant de 500 grammes de bouillie et de 500 grammes de viande, on voit qu'ils n'ingèrent guère plus de 0 gr. 75 de NaCl ; soit moins de un gramme en chiffres ronds.

Mais, si l'on introduit du NaCl dans leurs aliments, à la dose de 12 grammes environ (pour chiens de 10 kil.), on voit que la consommation organique augmente énormément et que l'animal dépérit. Récemment, dans un cas, nous avons vu un chien tuberculeux (de 10 kil.) soumis antérieurement à un régime de viande et de pain, et qui était en bon état, dépérir subitement, et mourir en quatre jours après avoir pris la dose relativement faible, totale, de 12 gr. 50 de NaCl par jour.

Dans la série de nos 50 chiens, 4 avaient du sel (12 gr.) dans leur alimentation.

		Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	
Viande crue et sel.	Blois . .	13	13	»	»	
	Orléans.	26,5	26,5	»	»	
Viande cuite, bouillie et sel.	Gien . .	19,7	24,3	4,6	»	
	Tours. .	21,5	26,8	5,3	»	Mort le 31e jour.

Les chiens à viande crue n'ont pas dépéri.

Toutefois ils n'ont pas pu engraisser ni fixer de calories de réserve, et l'un d'eux ingérait le chiffre considérable de 26 cal. 5.

Quant aux deux autres, ils ont eu une dépense calorique extrêmement forte. Le maximum des calories dépensées a été même atteint par l'un d'eux, *Tours* (26,8); *Tours* est mort le 31e jour, alors qu'aucun des chiens ayant été injectés le même jour n'a succombé; *Gien*, l'autre chien, a été sacrifié le 50e jour, étant très malade (son poids avait baissé de 13 k. 7 à 9 kilogrammes) et sa dépense était maximale.

Évidemment ces expériences sont insuffisantes à établir le rôle du NaCl dans l'alimentation des tuberculeux; mais c'est l'indication bien nette que cet aliment est loin d'être inoffensif.

VII. — PROPORTION NÉCESSAIRE D'AZOTE DANS LES ALIMENTS

Pour connaître les proportions d'azote nécessaires, nous allons sérier nos 50 chiens selon la quantité d'azote ingéré, de même que nous les avons sériés précédemment d'après les calories. Voici le tableau :

	Azote par déc. carré (24 heures) en grammes.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	
Paris.	0,017	2,0	»	Mort.
Darly.	0,017	3,8	»	—
Darlem.	0,024	2,8	»	—
César.	0,035	5,5	»	—
Décius	0,10	4,5	»	—

	Azote par déc. carré (24 heures) en grammes.	Calories de dénutrition.	Calories de réserve.	
Nabuch.	0,13	4,7	»	—
Vercingétorix. . .	0,14	1,1	»	Survit.
Rhamsès.	0,14	18,4	»	Mort.
Ninive	0,14	18,5	»	—
Titus.	0,14	0,5	»	Survit.
Tacite	0,14	1,6	»	—
Nemrod	0,15	»	1,1	—
Voltaire	0,17	1,11	»	—
Scévola.	0,18	»	»	—
Horace.	0,19	»	2,8	—
Sand.	0,19	»	0,7	—
Attila	0,19	2,3	»	—
Sésostris.	0,20	1,4	»	—
Brunehild	0,20	»	0,5	—
Virgile.	0,21	»	0,7	—
Angers.	0,22	4,7	»	Mort.
Toulouse.	0,22	0,3	»	Survit.
Quinet.	0,22	2,3	»	—
Scipion..	0,23	»	1,1	—
Raspail	0,24	3,0	»	—
Régulus.	0,24	»	1,2	—
Buffon.	0,26	0,6	»	—
Hilda	0,26	0,5	»	—
Babylone.	0,27	4,5	»	Mort.
Dumont	0,27	0,4	»	Survit.
Bordeaux	0,28	1,2	»	—
Roanne	0,31	»	0,7	—
Lyon.	0,31	»	0,5	—
Niort	0,31	1	»	—
Parsifal	0,33	»	»	—
Mareille.	0,33	»	0,8	Survit.
Annibal..	0,38	»	»	Mort.
Günther.	0,41	»	0,5	Survit.
Sigurd	0,42	»	1,8	—
Caïus	0,42	»	1,4	—
Tiberius	0,43	»	3,5	—
Asdrubal.	0,51	2,0	»	—
Nevers.	0,53	1,2	»	—

De ces chiffres ainsi sériés, on peut conclure que la quantité d'azote par déc. carré peut n'être que de 0,15 sans

que l'animal dépérisse. *Nemrod,* avec 0,15 d'azote, a pu fixer 1 calorie 2 par décimètre carré et par vingt-quatre heures.

Entre 0,15 et 0,21 d'azote il y a nombre de chiens ayant pu fixer des calories en quantités notables.

	Azote.	Calories ingérées.	Calories de réserve.
Nemrod.	0,15	14,2	1,1
Scévola.	0,18	21,0	»
Sand	0,19	18,4	0,7
Horace	0,19	12,2	2,8
Brunehild.	0,20	23,1	0,3
Virgile	0,21	14,0	0,7

Nous en conclurons qu'un poids d'azote de 15 centigrammes paraît tout à fait suffisant.

Il s'ensuit que nous pouvons diviser les chiens qui meurent ou qui dépérissent (calories de dénutrition) en trois groupes, selon qu'il y a dans leur alimentation insuffisance :

α) D'azote et de calories;

β) D'azote, alors que les calories sont en quantité suffisante;

γ) De calories, alors que l'azote est en quantité suffisante.

Voici les chiens de la série α (insuffisance d'azote et de calories ingérées). — L'azote ingéré est inférieur à 0,15. Les calories ingérées sont inférieures à 12.

α. — Az < 0,15. Cal. < 12.

	Azote.	Calories ingérées.		Calories de dénutrition.
César.	0,035	7,1	Mort.	5,5
Décius	0,10	9,1	—	4,5
Nabuch.	0,13	8,1	—	4,7
Rhamsès	0,14	7,8	—	8,3
Ninive	0,14	6,7	—	8,5

β. — Az < 0,15. Cal. < 12.

	Azote.	Calories ingérées.		Calories de dénutrition.
Paris	0,017	14	Mort.	2,0
Darly.	0,017	12,3	—	3,8
Darlem.	0,024	15,8	—	2,8
Vercingétorix. . .	0,14	25,9	Survit.	1,0
Titus	0,14	14,8	—	0,5
Tacite.	0,14	16,2	—	1,6

γ. — Az $<$ 0,15. Cal. $<$ 12.

Angers	0,22	8,6	Mort.	4,7
Babylone	0,27	10,0	—	4,5
Bordeaux.	0,28	10,6	Survit.	1,3
Sésostris	0,20	10,9	—	1,4

Nous ne pouvons rien conclure quant au minimum d'azote nécessaire ; car l'écart entre *Darlem* (0,024) et *Vercingétorix* (0,14) est trop considérable, et il a fallu faire d'autres expériences (qu'on trouvera à la page suivante) pour déterminer ce minimum d'azote nécessaire ; mais nous avons le droit cependant d'établir qu'il faut deux conditions également importantes l'une et l'autre, pour que l'animal ne dépérisse pas : la première, c'est qu'il ingère de l'azote en quantit suffisante, c'est-à-dire plus de 0,024 ; la seconde, c'est qu'il ingère des calories en quantité suffisante, plus de 12.

Pour rendre cette double nécessité plus évidente encore, je mettrai en parallèle d'une part les trois chiens ayant eu le moins d'azote, avec leurs calories respectives :

Paris.	0,017	14	Mort
Darly.	0,017	12,3	—
Darlem.	0,024	15,8	—
Moyenne.	**0,019**	**14,0**	

d'autre part, trois chiens ayant ingéré moins de calories, mais suffisamment d'azote.

Horace..	0,19	12,2	croît moyen	
Marseille	0,33	12,6	en calories	
Caius.	0,42	12,7	de réserve.	1,3
Moyenne. . .	**0,31**	**12,5**		

Ce n'est donc pas le déficit en calories qui a déterminé la mort de *Paris*, *Darly*, *Darlem ;* c'est le déficit d'azote.

D'autre part, les quatre chiens ayant eu déficit de calories ont en azote une quantité bien suffisante, *Angers*, *Babylone*, *Bordeaux*, *Sésostris* ; puisque la moyenne de l'azote a été de 0,24, et la moyenne des calories seulement de 10. Deux

sont morts; deux ont dépéri. Nous pouvons leur opposer 4 chiens ayant eu de moindres quantités d'azote, mais ayant fixé, en moyenne, 1 calorie 7.

Nemrod	0,15	14,2
Scévola	0,18	21,2
Sand	0,19	18,4
Horace	0,19	12,2
Moyenne. . .	**0,18**	**16,4**

Si donc de notre tableau de 50 chiens nous éliminons les chiens α, β, γ, ayant eu déficit ou d'azote, ou de calories, ou d'azote et de calories à la fois, nous verrons que tous ont survécu, en exceptant *Annibal*, mort d'ascite dans des conditions spéciales. Encore les deux qui ont eu un maximum de déperdition furent-ils *Raspail* et *Quinet*, les deux seuls qui subirent deux inoculations successives de tuberculose infectieuse.

Assurément la quantité d'azote ingéré n'est pas la même que la quantité d'azote consommé; car nous avons supposé, *ce qui n'est pas exact*, que, lorsqu'un chien engraisse, il ne fixe pas d'azote dans ses tissus; et que, lorsqu'un chien maigrit, il ne consomme pas l'azote de ses tissus. Or, il n'en est pas ainsi; et il n'est pas douteux que la dénutrition ne porte pas seulement sur la graisse, mais aussi sur les tissus musculaires et glandulaires ; et que, d'autre part, dans l'engraissement, les albuminoïdes du sang et des muscles augmentent. Mais cette double correction eût entraîné trop d'incertitudes, et il vaut mieux ne la point faire, et se borner à introduire comme éléments de calcul les quantités d'azote ingéré.

Pour connaître le minimum d'azote nécessaire, nous avons fait une nouvelle expérience, non inscrite dans le tableau ci-dessus, et soumis quatre chiens tuberculeux, et un témoin, à un régime pauvre en azote, *Attila*, *Brunehild*, *Manon*, *Desgrieux* et *Lohengrin* (témoin).

	Azote total.		Azote par décim. carré.	
	Du 25 novembre au 13 décembre.	Du 13 décembre au 13 janvier.	Du 25 novembre au 13 décembre.	Du 13 décembre au 13 janvier.
Attila. . . .	1,39	0,9	0,042	0,027
Brunehild . .	3,19	2,05	0,054	0,035
Lohengrin. .	1,47	0,95	0,040	0,025
Manon. . . .	1,39	0,90	0,043	0,027
Desgrieux. .	2,34	1,50	0,050	0,032

Voici quelles ont été les variations de poids de ces cinq animaux :

	Poids au 25 novembre. kilog.	Poids au 13 janvier. kilog.	Différence.
Attila.	5,50	4,60	— 0,9
Brunehild . . .	12	12	=
Lohengrin. . .	6	6	=
Manon.	5	4,80	— 0,2
Desgrieux . . .	8,65	8,65	=

Donc, malgré la faible ration d'azote (0,025 au minimum) il n'y a pas eu dépérissement et autophagie (sauf chez *Attila*, qui finit par mourir le 13 janvier). Mais il s'agit d'un animal témoin, *Lohengrin*, et d'animaux inoculés *depuis plus de quatre mois*, chez qui par conséquent la tuberculose était en voie de guérison. Les choses ne se passeraient pas de même sans doute chez des animaux récemment tuberculisés, comme semble le montrer l'expérience faite sur *Paris*, *Darly*, *Darlem* et *César*.

On peut donc admettre pour les chiens normaux, ou des chiens à tuberculose ancienne, un chiffre minimum d'azote de 3 centigrammes par décimètre carré, ce qui chez un homme de 60 kilogr. représente 5 gr. 13 d'azote, ou 10 gr. 25 d'urée, ou encore 31 grammes de matières albuminoïdes. Mais c'est là tout à fait le minimum, et, comme on le verra plus loin, un tel régime paraît très peu convenable pour les tuberculeux, encore que, chez un individu normal, au repos, il puisse à la rigueur être suffisant.

Les calories ont été (moyenne du 25 novembre 1904 au 12 janvier 1905) :

	Calories ingérées.		Calories dépensées.	
	Total.	Par déc. carré.	Total.	Par déc. carré.
Attila.	540	16,4	624	18,9
Brunehild.	1 234	21,1	1 234	21,1
Lohengrin.	571	15,4	571	15,4
Manon	540	16,5	558	17,4
Desgrieux.	898	19,1	898	19,1

On voit que c'est manifestement le chien non tuberculeux (*Lohengrin*) qui a eu la consommation minimum.

Il est évident en tout cas que le chiffre minimum d'azote doit différer suivant la période de l'infection tuberculeuse, et aussi suivant la nature de l'alimentation azotée.

CONCLUSIONS

Dans le mémoire suivant nous montrerons, par des exemples cliniques, tout le parti que la diététique humaine peut tirer de ces données. Nous donnerons simplement ici les conclusions très simples qui se dégagent de cette première étude, faite uniquement sur le chien.

A. — *La dépense en calories des chiens tuberculeux dépasse notablement la dépense en calories des chiens normaux; de 25 p. 100 environ,*

B. — *Cette dépense doit, pour être évaluée avec profit, être rapportée à la surface du corps. Si le poids de l'animal diminue, les calories ingérées sont inférieures aux calories dépensées, et il y a des calories de dénutrition. Inversement, si le poids de l'animal augmente, les calories ingérées dépassent les calories dépensées, et il y a des calories de fixation.*

C. — *Si le nombre des calories ingérées est inférieur à 12 (par décimètre carré et par 24 heures) l'animal meurt ou dépérit; il a besoin de compléter sa consommation en calories, et il le fait aux dépens de ses tissus.*

D. — *La consommation moyenne en calories pour le chien tuberculeux est environ de 18, avec une alimentation mixte; mais avec la viande crue cette consommation peut s'abaisser à 8.*

E. — *La quantité minimum d'azote (protéique) nécessaire est environ de 0 gr. 025 par décimètre carré et par 24 heures; c'est-à-dire qu'elle répond à environ 0gr,2 de matière protéique par décimètre carré, encore qu'il s'agisse là d'un chiffre faible et probablement insuffisant dans les premières périodes de l'infection tuberculeuse.*

F. — *Donc, au point de vue de l'alimentation de l'animal tuberculeux, il est deux conditions auxquelles il faut satisfaire: plus de 12 calories, et plus de 25 milligrammes d'azote (par décimètre carré); ce qui représente, comme quantités minimales, deux décigrammes de matière protéique et 2 grammes d'hydrates de carbone*[1].

1. Ces chiffres, chez un homme de 65 kil., ayant une surface de 180 d. q., représenteraient donc 36 grammes de matière albuminoïde et 360 grammes d'hydrates de carbone; c'est-à-dire en chiffres ronds, à peu près 750 grammes de pain. On voit que c'est un chiffre tout à fait minimal; mais il serait probablement suffisant à maintenir la vie pendant longtemps.

RATION ALIMENTAIRE

DANS

QUELQUES CAS DE TUBERCULOSE HUMAINE

Par M. Charles Richet

Avec la collaboration de MM. P. Lassablière, Ed. Lesné
et Charles Richet fils.

A l'aide de quelques observations de diététique clinique prises sur les malades tuberculeux, nous examinerons à quel point les données établies sur les chiens peuvent s'appliquer à l'homme.

Nos observations n'ont rien de comparable avec les mesures détaillées et précises que de nombreux expérimentateurs ont prises sur l'alimentation humaine. Dans les recherches, en effet, que d'éminents physiologistes ont poursuivies sur les individus normaux, non seulement les aliments étaient rigoureusement analysés, pesés; mais encore les *excreta* (matières fécales et urines) étaient chaque jour analysés, de sorte que le bilan de la ration nutritive pouvait être en toute rigueur établi.

Sans mentionner les travaux anciens, nous indiquerons seulement, à titre de document, les derniers travaux, les plus exacts peut-être, ceux de O. Atwater.

Voici le tableau que donne Atwater du bilan nutritif chez l'homme en repos. (*Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body*, 1890-1900, par Atwater et G. Benedict. *U. S. Department of Agriculture. Bulletin* nº 109, Washington, 1902, p. 126, tabl. 143.) Nous ne rapportons ici que les chiffres se référant à ceux que nous donnerons pour les malades observés, et que nous avons précédemment donnés pour les chiens.

Il s'agit d'un homme adulte, E. O., assistant du laboratoire, âgé de 32 ans, et pesant 70 kilogrammes.

La moyenne de 69 jours a donné (par jour) :

Azote des aliments.	18gr,8
Calories des aliments.	2 681 cal.
Matières protéiques totales	117gr,5

Si nous introduisons la notation par décimètre carré, telle que nous l'avons précédemment décrite, en admettant un chiffre de 190 décimètres carrés pour un homme de 70 kilogrammes, nous trouvons (par jour) :

Azote par décimètre carré	0gr,10
Calories ingérées par décimètre carré. .	14gr,1

Mais nous n'avons pas là le calcul des calories de fixation. D'après les chiffres d'Atwater (dosage de l'azote excrété et du carbone consommé sous forme de CO^2), il y a eu chez O. S. un gain (en calories) de 173 pour la graisse, et une perte en calories pour l'albumine de 32; soit au total une fixation de 141 calories.

Les calculs d'Atwater et Benedict ne peuvent se comparer absolument aux chiffres que nous allons donner. Car ces auteurs tiennent compte, avec raison, de la capacité calorique des matières fécales et de l'urine. Comme nous n'avons pas fait cette évaluation, nous avons dû diminuer la valeur

thermodynamique des aliments, d'après les corrections de Rubner, et, entre autres, assigner à l'albuminoïde une valeur thermodynamique correspondant à la transformation en urée, et non en CO^2 et H^2O. L'ingestion a été de 2681 calories, mais il n'y a eu que 2 280 calories (aliments avec déduction des *excreta*) qui ont été réellement dépensées. De fait la calorimétrie directe a donné 2 272 calories.

Le gain en graisse a été de 173 calories; la perte en albuminoïde de — 32 calories; finalement il y a eu fixation de 141 calories. On aurait alors :

Calories ingérées[1].	2 413	
— dépensées.	2 272 2 280	Moyenne : 2 276
— de fixation.	141	

Ce qui donne par décimètre carré :

Calories ingérées	12,7
— dépensées	11,98
— de fixation	0,74

Nous adopterons donc ces derniers chiffres et nous aurons finalement comme bilan nutritif quotidien d'un individu normal de 70 kilogrammes, âgé de 32 ans, étudié pendant 69 jours de repos :

Surface.	190 déc. carrés.	
Azote total	18gr,8	
Matières protéiques . .	117gr,5	
Azote par déc. carré. .	0gr,100	
Calories ingérées . . .	12gr,70	(par déc. carré).
— dépensées. . .	11gr,98	—
— de fixation . .	0gr,70	

En comparant ces chiffres de calories, obtenus sur l'homme, avec ceux qui ont été obtenus sur les chiens (normaux), nous voyons qu'ils sont tout à fait de même ordre. D'après Perret, le chien a une dépense moyenne en calories de 11,2 en été; 16,5 en hiver, soit une moyenne de 13,8.

1. Cette correction de 2 681 à 2 413 est nécessaire pour que nous puissions comparer les chiffres d'Atwater avec nos chiffres.

On peut donc établir une véritable assimilation entre la dépense en calories des chiens, et la dépense en calories de l'homme. Cette analogie n'est possible que si l'on rapporte les calories à la surface, et ce n'est pas là un des moindres avantages de cette méthode de notation.

Si l'analogie est possible pour le calcul des calories ingérées ou dépensées, elle est tout à fait interdite pour la consommation d'azote. Les herbivores, omnivores et carnivores se comportent à ce point de vue d'une manière différente : avec $0^{gr},10$ d'azote le patient d'Atwater a pu se maintenir en parfait état de santé, et même engraisser notablement.

Assurément il serait très désirable que, sur des malades, des expériences aussi précises fussent faites que sur des individus normaux. Mais jusqu'à présent nous n'avons rien de tel, et nos recherches n'ont pas la prétention de combler cette lacune. Toutefois elles fournissent des documents un peu plus exacts que ceux qui sont connus ; car, dans les publications relatives à l'alimentation des tuberculeux, on ne trouve que des données vagues, et des compilations nuageuses. (Voyez G. Sée, *Régime alimentaire ;* H. Rousseau, *Régime alimentaire des tuberculeux*, thèse de Paris, 1902; Salle, Le Briganti, *ibid.*, 1903).

MÉTHODES DE CALCULS POUR LES CALORIES ET L'AZOTE

M. Ed. Lesné a institué divers régimes alimentaires pour des malades tuberculeux qu'il a eus à traiter à l'hôpital Cochin dans les services de MM. Chauffard et Vidal en août-septembre 1904. Il était tenu compte quotidiennement de la quantité d'aliments qui était fournie à ces malades, et de la quantité d'aliments qu'ils avaient laissée. Il est entendu que ces chiffres ne sont que d'une exactitude relative, et ne peuvent être regardés que comme des chiffres ronds, approximatifs.

Nous avons, quand à la nature des aliments, adopté les

chiffres suivants comme calories et comme azote (en chiffres ronds, bien entendu) pour 100 grammes.

	Calories.	Azote.
Pain	240	1,12
Viande cuite	160	4,32
Viande crue	100	3,20
Fromage	200	4,00
Beurre	900	»
Pommes de terre	80	»
Confitures	200	»
Vin	45	»

Quant à la proportionnalité à la surface, voici un tableau qui permettra de trouver tout de suite quelle est pour un homme de poids donné la surface correspondante :

Poids.	Surface déc. carrés (chiffres ronds).	Poids.	Surface déc. carrés (chiffres ronds).
30	108	56	164
31	110,5	57	166
32	113	58	168
33	115,5	59	169,5
34	118	60	171
35	120,5	61	172,5
36	123	62	174
37	125	63	176
38	127	64	178
39	129	65	180
40	131	66	182
41	133,5	67	184
42	136	68	186
43	138	69	188
44	140	70	190
45	142	71	191,5
46	144	72	193
47	146	73	194,5
48	148	74	196
49	150	75	198
50	152	76	200
51	154	77	201,5
52	156	78	203
53	158	79	204,5
54	160	80	206
55	162		

Quant aux calories de fixation ou de dénutrition, nous les calculons, ainsi que nous l'avons fait sur le chien, en supposant que, pour 100 grammes de gain ou de perte en poids, il y a combustion ou fixation de 20 grammes de graisse et 20 gr. d'albuminoïdes (300 calories).

Évidemment nous n'ignorons pas que ce calcul est très approximatif.

Ce n'est qu'une approximation ; mais, quand les produits urinaires et les produits de l'exhalation respiratoire ne sont pas dosés, on ne peut obtenir de précision plus grande.

Voici quels ont été les aliments ingérés chez quelques-uns de ces malades [1] :

1. Voici quelques notes sur l'état clinique de ces malades (Obs. I à XII) :
Chez tous l'examen bactériologique des crachats a été fait, et il a montré la présence du bacille de Koch.

Observation I. — H. de quarante ans. Pas de fièvre. Depuis deux ans, toux et amaigrissement. A l'entrée, submatité et craquements au sommet gauche. Respiration soufflante au sommet droit. A la sortie, craquements très diminués au sommet gauche. État général bien meilleur.

Observation II. — H. de vingt-deux ans. Au début 38°. Après huit jours de séjour à l'hôpital, T = 37°. Toux, dyspnée, amaigrissement depuis trois mois. Craquements et matité au sommet gauche en avant, au sommet droit en arrière. A la sortie, peu de différence dans les signes physiques ; mais amélioration notable de l'état général.

Observation III. — H. de quarante-six ans. Malade depuis dix ans. Râles sibilants aux deux sommets. État général amélioré à la sortie. Signes physiques moins marqués.

Observation IV. — H. de vingt-trois ans. T. entre 38° et 39°. Malade depuis trois ans. Ramollissement des deux sommets. Hémoptysies. Pas d'amélioration à la sortie.

Observation V. — H. de trente-huit ans. Tousse en hiver, fatigué ; a maigri depuis six mois. Submatité, respiration faible, expiration prolongée au sommet droit, sans bruits adventices. A la sortie, grosse amélioration.

Observation VI. — H. de trente ans. T. entre 38° et 39° ; tousse depuis un an. Sueurs nocturnes, diarrhée ; caverne au sommet droit, ramollissement du sommet gauche ; pas d'amélioration.

Observation VII. — H. de cinquante ans. T. de 38° avant le régime, devient normale huit jours après. Bronchites, toux et perte d'appétit et des forces depuis trois mois. Induration des deux sommets, avec craquements à gauche. Grosse amélioration à la sortie, générale et locale (diminution des râles).

Observation VIII. — H. de vingt-trois ans. Pas de fièvre. Il y a un an, hémoptysie, puis toux, amaigrissement. Ramollissement du sommet droit. Craquements au sommet gauche. A la sortie, amélioration sensible de l'état général. Pas de changement dans les signes physiques.

Observation IX. — H. de cinquante-cinq ans. Pas de fièvre. Tousse depuis neuf mois. Amaigrissement. Craquements aux deux sommets, avec submatité

Observation I (n° 8). — 30 jours. Poids, de 46 à 50 kilogrammes. Surface : 148 décimètres carrés.

	Quantité (grammes).	Calories.	Azote (grammes).
Viande crue	300	300	9,60
— cuite	100	160	4,20
Pain	450	1 080	5,05
Pommes de terre	200	160	»
Confitures	75	150	»
Fromage	65	130	3,12
Beurre	50	450	»
Alcool (vin)	400	180	»
Total		2 610	21,97

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 610	17,6
— de fixation	400	2,7
— de consommation	2 210	14,3

Azote total	21gr,97
Albuminoïdes totales	137 gr.
Azote par déc. carré	0gr,148

à gauche. Amélioration, à la sortie, de l'état général. Craquements moins nombreux.

Observation X. — H. de trente-deux ans. T. voisine de 39°. Depuis deux ans, hémoptysies. Amaigrissements. Sueurs nocturnes. Ramollissements aux deux sommets, et cavernes. Amélioration nulle.

Observation XI. — H. de soixante ans. Pas de fièvre. Tousse depuis trois ans. Il y a six mois, hémoptysie, et depuis lors état général précaire. Emphysème et râles sibilants généralisés. Amélioration générale. Râles sibilants localisés seulement au sommet.

Observation XII (et XV). — H, de vingt-neuf ans. Pas de fièvre. tousse depuis six mois. Oppression et amaigrissement. Respiration rude au sommet droit : craquements au sommet gauche. A la sortie, amélioration de l'état général. Pas de différence dans l'état local.

Observation XIII. — H. de trente-trois ans. T. voisine de 38°. Tousse depuis deux ans. Ramollissement des deux sommets. Aggravation.

Observation XIV. — H. de quarante-cinq ans. Toux et oppression depuis six mois. Induration des deux sommets. Pas de modifications.

Observation XVI. — H. de vingt-cinq ans. Pas de fièvre. Hémoptysie il y a un an. Indurations des deux sommets avec craquements. Pas de modifications.

En résumé, sur ces quinze malades, il en est deux (Obs. VI et X), qui étaient tuberculeux au troisième degré. Les malades IV, VIII, XIII, XVI étaient tuberculeux au deuxième degré. Les autres n'étaient qu'au premier degré de la tuberculose.

Observation II (n° 1). — 34 jours. De 65,5 à 66 kil. Surface : 179 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	294	294	9,41
— cuite	191	346	8,02
Pain	410	484	4,59
Fromage	60	120	2,88
Beurre	50	450	»
Alcool (vin)	400	180	»
		2 374	24,90

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 374	13,2
— de fixation	485	2,7
— de consommation	1 889	10,5

Azote total . . . . $24^{gr},90$
Albuminoïdes totales . . . . 156 gr.
Azote par déc. carré . . . . $0^{gr},139$

Observation III (n° 14). — 40 jours. De 52,5 à 58,5 kil. Surface : 161 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	100	100	3,2
— cuite	200	320	8,4
Pain	450	1 080	5,04
Pommes de terre	200	160	»
Confitures	75	150	»
Fromage	65	130	3,12
Beurre	50	450	»
Alcool (vin)	400	180	»
		2 570	19,76

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 570	16,0
— de fixation	450	2,8
— de consommation	2 120	13,2

Azote total . . . . $19^{gr},76$
Albuminoïdes totales . . . . 123 gr.
Azote par déc. carré . . . . $0^{gr},123$

Observation IV (nº 13). — 30 jours. De 51,5 à 52,5 kil. Surface : 157 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	100	100	3,20
— cuite	200	360	8,30
Pain	420	1 000	4,70
Pommes de terre	200	160	»
Confitures	75	150	»
Fromage	52	104	2,50
Beurre	46	414	»
Alcool (vin)	400	180	»
		2 468	18,70

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 468	15,7
— de fixation	98	0,6
— de consommation	2 370	15,1

Azote total	18gr,70
Albuminoïdes totales	117 gr.
Azote par déc. carré	0gr,119

Observation V (nº 7). — 24 jours. De 48,5 à 51,5 kil. Surface 151 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	175	175	5,60
— cuite	96	170	4,03
Pain	285	690	3,19
Fromage	60	120	2,78
Beurre	50	450	»
Alcool (vin)	400	180	»
		1 785	15,60

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	1 785	11,1
— de fixation	375	2
— de consommation	1 410	9,1

Azote total	19gr,60
Albuminoïdes totales	97 gr.
Azote par déc. carré	0gr,100

Observation VI (n° 4). — 40 jours. De 45,5 à 45,5 kil. Surface : 143 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	260	260	8,32
— cuite	36	58	2,44
Pain	198	475	2,22
Fromage	20	40	0,96
Beurre	14	126	»
		959	13,94

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	959	6,7
— de fixation	»	»
— de consommation	959	6,7
Azote total	13gr,91	
Albuminoïdes totales	87 gr.	
Azote par déc. carré	0gr,097	

Observation VII (n° 12). — 40 jours. De 64,5 à 66,5 kil. Surface : 181 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	270	270	8,64
— cuite	32	51	1,34
Pain	370	888	4,14
Pommes de terre	160	128	»
Confitures	75	150	»
Fromage	65	130	3,12
Beurre	50	450	»
Alcool (vin)	400	180	»
		2 247	17,24

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 247	12,4
— de fixation	150	0,8
— de consommation	2 097	11,6
Azote total	17gr,24	
Albuminoïdes totales	94 gr.	
Azote par déc. carré	0gr,094	

Observation VIII (n° 11). — 21 jours. De 55 à 58 kil. Surface : 165 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	162	162	5,18
— cuite	80	128	3,36
Pain	410	984	4,59
Pommes de terre	200	160	»

	Quantité.	Calories.	Azote.
Confitures	75	150	»
Fromage.	40	80	1,92
Beurre.	45	405	»
Alcool (vin).	400	180	»
		2 249	15,05

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 249	12,4
— de fixation.	431	1,8
— de consommation . . .	1 818	10,6

Azote total. . . . . $15^{gr},05$
Albuminoïdes totales . . . . 97 gr.
Azote par déc. carré . . . . $0^{gr},091$

Observation IX (n° 5). — 40 jours. De 46,5 à 53,5 kil. Surface : 151 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	182	182	5,82
— cuite	»	»	»
Pain.	270	648	3,02
Fromage.	60	120	2,88
Beurre.	50	450	»
Alcool (vin).	400	180	»
		1 580	11,72

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	1 580	10,5
— de fixation	525	3,5
— de consommation . . .	955	7,0

Azote total. . . . . $11^{gr},72$
Albuminoïdes totales . . . . 73 gr.
Azote par déc. carré . . . . 0 —

Observation X (n° 9). — De 46 à 46 kil. Surface : 144 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	177	177	5,57
— cuite	35	60	1,44
Pain.	125	300	1,94
Pommes de terre.	200	160	»
Confitures	75	150	»
Fromage.	40	80	1,40
Beurre.	42	370	»
Alcool (vin).	400	180	»
		1 480	10,45

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	1 480	10,3
— de fixation.	»	»
— de consommation . . .	1 480	10,3

Azote total.	10gr,45
Albuminoïdes totales	68 gr.
Azote par déc. carré.	0gr,072

Observation XI (n° 10). — 34 jours. De 58 à 59 kil. Surface : 169 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	180	180	5,76
— cuite	50	80	2,07
Pain.	135	324	1,51
Pommes de terre.	144	115	»
Confitures	75	150	»
Fromage.	22	44	1,06
Beurre.	43	387	»
Alcool (vin).	400	180	»
		1 460	10,40

	Total.	Par déc. carré,
Calories d'ingestion	1 460	8,6
— de fixation	87	0,5
— de consommation . . .	1 373	8,1

Azote total.	10gr,40
Albuminoïdes totales.. . . .	57 gr.
Azote par déc. carré.. . . .	0gr,062

Observation XII (n° 23). — Cette observation est intéressante d'une manière toute spéciale, car il s'agit d'un malade qui a été d'abord soumis à un régime pauvre en azote. Mais, comme il périclitait rapidement, ayant baissé de 2 kilogrammes en six jours, il fut alors soumis à un autre régime, plus azoté, avec viande crue, et il engraissa alors rapidement.

6 jours. De 50 à 51 kil. Surface : 152 décimètres carrés.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Viande crue	200	200	6,2
Pain.	440	1 056	4,93
Pommes de terre.	300	300	»
Confitures	115	230	»
Beurre.	60	540	»
Alcool (vin).	400	180	»
		2 446	11,13

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 446	16,1
— de fixation.	500	3,3
— de consommation . . .	1 946	12,8

Azote total.	11gr,13
Albuminoïdes totales	69gr,50
Azote par déc. carré.	0gr,073

Telles sont les 12 observations prises sur des malades nourris avec de la viande crue.

Ils ont tous, sauf les malades VI et X, augmenté de poids dans des proportions considérables. Pour en juger, voici le tableau d'ensemble qui peut être présenté :

Observations.	Nombre jours.	Accroissement par jour, en grammes. Absolu.	Pour un kil. de poids initial.
kilogr.			gr.
I. De 46 à 50 . . .	30	133	2,9
II. — 60,5 à 66 . . .	34	162	2,6
III. — 52,5 à 58,5. . .	40	150	2,8
IV. — 51,5 à 52,5. . .	30	33	0,6
V. — 48,5 à 51 . . .	24	125	2,6
VI. — 45,5 à 45,5. . .	40	»	»
VII. — 64,5 à 66,5. . .	40	50	0,8
VIII. — 55 à 58 . . .	21	143	2,6
IX. — 46,5 à 53,5. . .	40	175	3,8
X. — 46 à 46 . . .	40	»	»
XI. — 58 à 59 . . .	34	30	0,5
XII. — 50 à 51 . . .	6	166	3,3
Moyenne. . .		**97**	**2,04**

En chiffres ronds cela veut dire que 12 malades tuberculeux, traités par la viande crue, ont eu un croît moyen de 100 grammes par jour, soit 2 grammes par kilogramme de poids initial.

Il est évident que ce croît considérable ne se serait pas prolongé bien longtemps. D'ailleurs des améliorations analogues s'observent souvent, et au début du traitement, chez les malades hospitalisés. Il s'agit presque toujours en effet d'individus qui, chez eux, souffrent du froid, de la faim, et

de tous les maux que la misère entraîne. Lorsqu'ils arrivent à l'hopital, avec le repos, la sécurité, une alimentation suffisante, ils augmentent rapidement de santé et de poids.

Mais, tout en admettant absolument cette influence favorable d'un régime diététique convenable, quel qu'il soit, nous ferons remarquer d'abord que quelques-uns de ces malades étaient déjà à l'hôpital depuis quelque temps, et, d'autre part, que l'on voit bien rarement, avec d'autres régimes que celui de la viande crue, survenir cet accroissement considérable et rapide, coïncidant avec un retour des forces, et la diminution progressive des symptômes objectifs de la tuberculose.

Ajoutons que ces 12 malades n'étaient pas tous des tuberculeux au premier degré, que quelques-uns étaient au second degré, et qu'ils n'ont été aucunement choisis pour cette expérience. Ce sont ceux qui se trouvaient dans les salles de l'hôpital Cochin quand E. Lesné a pris la direction du service, en août 1904.

Il est intéressant de constater que chez eux la dépense en calories a été très faible.

Voici le tableau des calories ingérées et des calories dépensées (par décimètre carré) : on les a sériées par les quantités d'azote consommé.

	Azote par déc. carré.	Calories ingérées.	Calories consommées	Calories fixées.
I.	0,148	17,6	14,9	2,7
II.	0,139	13,2	10,5	2,7
III.	0,123	16,0	13,2	2,8
IV.	0,119	15,7	15,1	0,6
V.	0,100	11,1	9,1	2
VI.	0,097	6,7	6,7	»
VII.	0,094	12,4	11,6	0,8
VIII.	0,091	12,4	10,6	1,8
IX.	0,077	10,5	7,0	3,5
X.	0,072	10,3	10,3	»
XI.	0,062	8,6	8,1	0,5
XII.	0,073	16,1	12,8	3,3
Moyenne.	**0,0995**	**12,55**	**10,82**	**1,72**

En comparant ces chiffres à ceux du patient d'Atwater, nous voyons : 1° que les calories ingérées ont été en moyenne sensiblement égales : 12,55 pour 12,70 ; 2° que les calories dépensées ont été un peu moindres : 10,82 pour 11,98.

Il est donc permis de supposer que c'est au régime de la viande crue qu'est due cette moindre dépense en calories, se traduisant par la fixation sur l'organisme des calories ingérées. Les expériences faites sur les chiens tuberculeux, et mentionnées dans notre précédent mémoire (p. 158-187) nous autorisent à cette conclusion, très importante.

Sur ce point, les observations faites sur l'homme corroborent absolument les expériences sur la tuberculose du chien.

Le minimum de calories dépensées peut, avec ce régime spécial, descendre à un niveau très bas, comme sur le malade IX, soumis à un régime alimentaire peu abondant (10 cal. 5 par décimètre carré; 73 grammes de matières albuminoïdes).

Il est aussi très intéressant de comparer les améliorations de ces divers malades suivant l'état de leur tuberculose plus ou moins avancée.

A. Malades du troisième degré.

	Calories ingérées.	Calories dépensées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.
VI.	6,7	6,7	»	»
X.	10,3	10,3	»	»
Moyenne.	**8,5**	**8,5**	»	»

B. Malades du deuxième degré.

	Calories ingérées.	Calories dépensées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.
IV.	15,7	15,1	»	0,6
VIII.	12,4	10,6	»	1,8
Moyenne.	**14**	**12,8**	»	**1,2**

C. Malades du premier degré.

	Calories ingérées.	Calories dépensées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.
I.	17,6	14,9	»	2,7
II.	13,2	10,5	»	2,7
III.	16,0	13,2	»	2,8
V.	11,1	9,1	»	2,0

	Calories ingérées.	Calories dépensées.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.
VII.	12,4	11,6	»	0,8
IX.	10,5	7,0	»	3,5
XI.	8,6	8,1	»	0,5
XII.	16,1	12,8	»	3,3
Moyenne.	**13,2**	**10,83**	»	**2,33**

On voit par là que, comme il était facile de le prévoir, c'est surtout chez les malades du 1er degré que l'amélioration est éclatante par le fait du régime de la viande crue.

S'il est vrai, comme nous l'avons pensé dès le début de nos recherches sur ce point, que la viande crue agit sur l'élément infectieux de la tuberculose, on comprend que, lorsque il y a ramollissement pulmonaire et cavernes avec toute une flore microbienne infectieuse, le régime de la viande crue n'exerce que peu d'action. De sorte que c'est surtout dans la tuberculose du début que la viande crue agit efficacement. Le malade IX a cependant augmenté de 7 kilogrammes en 40 jours; de sorte qu'il ne dépensait que 7 cal. par décimètre carré et par jour. Pour se rendre compte de la faiblesse de ce chiffre, répondant à 1 066 calories pour un homme de 50 kilogrammes : c'est comme s'il avait eu pour *toute alimentation* 335 grammes de pain.

La moyenne de 10 cal. 82 pour les 12 malades est même un peu plus forte qu'elle ne devrait l'être, si nous éliminions les deux chiffres un peu aberrants de 14,9 (obs. I) et 15,1 (obs. IV). Alors cette moyenne ne serait plus que de 9,9; c'est-à-dire les 5/6 seulement des calories dépensées par le patient d'Atwater à l'état de repos. A vrai dire, le repos pour un malade qui est à l'hôpital, et qui garde le lit, est bien plus complet que pour un individu bien portant, qui, tout en ne faisant pas de travail musculaire énergique, va et vient, et conserve, quoi qu'il fasse, toute son activité.

Il n'est guère possible d'établir un rapport entre la quantité d'azote ingéré et la quantité de calories fixées ou dépensées.

Les malades ont été sériés dans le tableau ci-dessus (p. 201) d'après la quantité d'azote ingéré; et on peut voir tout de suite que la quantité des calories fixées n'est guère en rapport avec la quantité de l'azote ingéré. Le malade qui a fixé le plus de calories n'ingérait que 0,077 d'azote; les deux malades qui n'ont pas augmenté de poids ingéraient 0,097 et 0,072 d'azote.

En les sériant d'après la quantité de viande crue ingérée, nous pouvons dresser le tableau suivant (en éliminant les malades VI et X, du troisième degré) :

Observations.	Poids de viande crue.	Calories de fixation.	Calories de consommation
I.	300	2,7	14,9
II.	294	2,7	10,5
VII.	270	1,8	11,6
XII.	200	3,3	12,8
IX.	182	3,5	7,0
XI.	180	0,5	8,1
V.	175	2,0	9,1
VIII.	162	1,8	10,9
III.	100	2,8	13,2
IV.	100	0,6	15,1

Ou encore, en prenant les moyennes :

III. De 250 à 300 gr. de viande crue. . .	2,4	12,3
V. — 150 à 200 — — . . .	2,2	9,5
II. — 100 gr. — . . .	1,5	14,2

Tout en reconnaissant que de plus nombreuses expériences seraient absolument nécessaires, notons que le maximum des calories de consommation s'observe chez les deux malades (moyenne) qui ne prenaient que 100 grammes de viande crue; et que, d'autre part, le maximum des calories de fixation se trouve chez le groupe des trois malades qui prenaient plus de 250 grammes de viande crue.

Le chiffre moyen de l'azote concorde d'une manière saisissante avec le nombre trouvé par Atwater, soit 0,0995, au lieu de 0,100; c'est dire l'identité absolue.

Remarquons, sans qu'il soit besoin d'insister, à quel point ce chiffre est différent de celui que nous avons obtenu sur le chien.

Même la quantité, minime, de 0,06 d'azote par jour, répondant à 67 grammes d'albuminoïdes, a suffi à un malade (obs. XI); et il a augmenté de poids, de 1 kilogramme, en 34 jours.

Quelques observations ont été prises sur des malades soumis à un régime très pauvre en azote. Elles n'ont pas pu être poursuivies; car très rapidement les malades ainsi alimentés ont baissé de poids d'une manière inquiétante, ce qui a nécessité le retour à un régime plus riche en azote.

Observation XIII (n° 20). — 8 jours. De 61 à 59,5 kil. Surface : 170.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Pain	390	936	4,35
Pommes de terre	300	240	»
Confitures	150	300	»
Beurre	68	612	»
Alcool (vin)	400	180	»
		2 268	4,35

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 268	13,3
— de dénutrition	560	2,0
— de consommation	2 898	16,3

Azote total	4,35
Albuminoïdes totales	27
Azote par déc. carré	0,026

Observation XIV (n° 26). — 8 jours. De 57 à 56 kil. Surface 165.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Pain	370	888	4,14
Pommes de terre	370	296	»
Confitures	150	300	»
Beurre	73	697	»
Alcool (vin)	300	180	»
		2 353	4,14

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	2 353	14,2
— de dénutrition.	375	2,2
— de consommation . . .	2 728	16,2

Azote total.	4,14
Albuminoïdes totales.	25,0
Azote par déc. carré.	0,025

Observation XV (n° 23). — 6 jours. De 52 à 50 kil. Surface : 150.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Pain.	300	720	3,60
Pommes de terre.	215	170	»
Confitures	150	300	»
Beurre.	50	450	»
Alcool (vin).	400	180	»
		1 820	3,60

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	1 820	12,1
— de dénutrition.	1 000	6,6
— de consommation . . .	2 820	18,7

Azote total.	3,60
Albuminoïdes totales.	22
Azote par déc. carré	0,022

C'est ce même malade qui fut alors soumis à un régime plus azoté (Obs. XII).

Observation XVI (n° 25). — 6 jours. De 55 à 53 kil. Surface : 160.

	Quantité.	Calories.	Azote.
Pain.	240	576	2,70
Pommes de terre.	225	180	»
Confitures	150	300	»
Beurre.	48	576	»
Alcool (vin)	400	180	»

	Total.	Par déc. carré.
Calories d'ingestion	1 668	10,4
— de dénutrition.	980	6,2
— de consommation . . .	2 648	16,6

Azote total.	2,70
Albuminoïdes totales.	16
Azote par déc. carré	0,017

On peut réunir en tableau ces quatre observations.

	kilog.	Nombre de jours.	Diminution de poids par jour. Absolue. gr.	Pour 1 kil. du poids initial. gr.
XIII.	De 61 à 59,5	8	187	3,1
XIV.	— 57 à 56,0	8	125	2,2
XV.	— 52 à 50	6	333	6,4
XVI.	— 55 à 53	6	333	6,0
		Moyenne	**224**	**4,4**

D'où il suit que la dénutrition a été rapide et intense chez ces malades ingérant seulement 0,017, 0,022, et 0,025 d'azote, quantités répondant à 16 à 25 grammes d'albumine (le chiffre classique étant 120 d'albumine).

Voici le tableau relatif à la consommation des calories (par déc. carré) :

	Azote.	Calories ingérées.	Calories consommées.	Calories de dénutrition.
XIII.	0,026	13,3	16,2	2,9
XIV.	0,025	14,2	16,4	2,2
XV.	0,022	12,1	18,7	6,6
XVI.	0,017	10,6	16,8	6,2
Moy.	**0,0225**	**12,5**	**17,0**	**4,5**

Remarquons :

1° Que le nombre des calories ingérées est exactement le même que chez les malades soumis au régime azoté.

2° Que le chiffre des calories consommées est devenu *le double* du chiffre des calories consommées par les malades soumis à un régime plus azoté.

3° Que la dénutrition (par défaut d'azote) a été très intense.

Sans avoir d'expériences positives à cet égard, nous croyons probable que chez des individus normaux, non tuberculeux, cette dénutrition eût été moins profonde.

CONCLUSIONS

Nous ne devons considérer cette étude que comme préliminaire, et il faudra des mesures plus précises (avec dosage d'azote éliminé), comme aussi portant sur un plus grand nombre de sujets. Nous pouvons donner cependant ces deux conclusions très simples :

1° *Avec un régime azoté (spécialement la viande crue) la consommation en calories diminue chez les tuberculeux du premier degré, jusqu'à s'abaisser à* 10 *calories (en* 24 *heures, et par décimètre carré), ce qui représente, pour un homme de* 50 *kilogrammes,* 1520 *calories. S'il est au repos du lit, il peut être soumis à un régime, minimum et suffisant, de* 300 *grammes de viande crue,* 50 *grammes de beurre et* 350 *grammes de pain. Donc l'objection, faite au régime de la viande crue, qu'on soumet les malades à la suralimentation, n'est guère recevable; car on peut au contraire, par le fait même de ce régime, soumettre les malades à une alimentation très peu abondante qui devient alors tout à fait suffisante* (1520 *calories*)[1].

2° *Un régime peu azoté est extrêmement défavorable, quand le taux de l'azote est inférieur à* $0^{gr},05$. *Le minimum paraît être voisin de* $0^{gr},062$ *(par décimètre carré), ce qui représente* 50 *grammes de matières albuminoïdes pour un homme de* 50 *kilogrammes.*

1. Le viande crue ne peut être remplacée par la poudre de viande, préparée soit à chaud, soit à froid. Données même à des doses très supérieures au poids correspondant de viande, ces diverses poudres de viande nous ont fourni des résultats déplorables dans la tuberculose expérimentale du chien. Nous n'avons pas, dans le mémoire précédent, rapporté ces expériences; car elles nous eussent un peu écarté de notre objet primitif. Mais huit chiens tuberculeux, soumis au régime exclusif de la poudre de viande, sont rapidement morts, et l'insuffisance de cette alimentation artificielle a apparu dès le début.

VI

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DES

POISONS DES ACTINIES[1]

Par M. Aug.-H. Perret

I. — BIOLOGIE GÉNÉRALE DES ACTINIES

Les actinies sont des célentérés, vivant le plus souvent à de faibles profondeurs. Fixés par leur pied élargi sur un support généralement rocheux, avec leurs tentacules étendus et leur disque buccal largement étalé, ils présentent au plus haut point cet aspect floral, caractéristique et particulier, qui leur a fait donner le nom d'anémones de mer.

L'*Anemonia sulcata* (Andrès), dont nous nous sommes surtout occupé au cours de ce travail, vit ainsi au niveau des marées, sur les côtes de la Manche, de l'Atlantique et de la Méditerranée, dans le détroit de Torrès, etc.

Elle mesure en moyenne 4 à 5 centimètres de haut et 2

1. Ce travail expose les recherches que j'ai faites avec A. Perret, pendant trois ans, au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine. C'est un mémoire qui a été présenté comme thèse à la Faculté des sciences de Paris (1907). [Ch. Richet.]

à 3 centimètres de diamètre. Le corps de l'animal, d'une forme générale cylindrique, peut être divisé en 3 parties : 1° le *pied* fixé au support le plus souvent rocheux, par une base étalée munie d'un bord onduleux ou *limbe*, qui adhère au rocher à la façon d'une ventouse ; 2° la *colonne* épaisse, charnue et lisse, d'une coloration jaune brun, constituée par toute la partie verticale du corps de l'animal ; 3° le *disque buccal* ou *péristome*, légèrement concave, formant la base supérieure, avec au centre la bouche et sur la périphérie des rangées concentriques de tentacules verdâtres. Des lignes radiaires vont de la bouche aux tentacules, indiquant l'insertion de cloisons sous-jacentes.

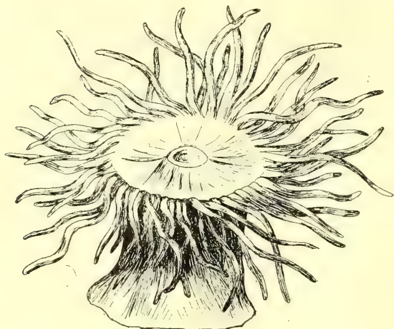


Fig. 1. — *Anemonia sulcata*, — Aspect général (Andrès).

Malgré cet aspect absolument rayonné, l'animal présente en outre un plan sagittal déterminé par l'orifice buccal, fente allongée qui entraîne une symétrie bilatérale. Néanmoins rien ne vient caractériser les moitiés droite et gauche ou supérieure et inférieure, rigoureusement identiques.

Les tentacules, très nombreux, sont disposés en nombre régulièrement croissant de cycle en cycle et alternant de telle sorte qu'il n'y a jamais 2 tentacules sur un même rayon du péristome. Ces tentacules sont toujours simples, formés par un cône allongé, terminé à sa pointe par un petit orifice, qui a été considéré comme un pore excréteur. Ils sont couchés vers l'extérieur, sauf les plus internes qui se redressent vers la bouche. L'animal a toujours ainsi l'aspect d'une fleur épanouie.

L'orifice buccal représente l'extrémité supérieure du

tube pharyngien ou œsophage (actino-pharynx de Van Beneden). Ce canal fait communiquer la cavité interne ou gastrovasculaire avec le milieu extérieur. Son extrémité supérieure est donc bien un orifice buccal (actinostome de Van Beneden).



Fig. 2. — *Anemonia sulcata*, vue en coupe de l'animal montrant la disposition des cloisons.

Il se termine brusquement à l'intérieur de la cavité gastrovasculaire où il a pénétré assez avant, par un orifice appelé cardia (ou antérostome de Van Beneden).

Sur la paroi même du tube pharyngien se dessinent des bourrelets et des sillons verticaux, dont deux sont particulièrement marqués. Ils occupent les angles de la bouche et on les désigne sous le nom de *siphonoglyphes*. Leur présence détermine, à chacune des extrémités de la fente buccale normalement fermée, deux orifices toujours béants. La cavité gastrovasculaire présente une partie complètement libre, centrale, et une périphérie divisée en loges, par des cloisons ou *sarcoseptes* (Hæckel). Elles sont insérées sur la paroi interne de la cavité gastrovasculaire, et leur bord libre flotte dans cette cavité. Les unes sont complètes, c'est-à-dire qu'elles s'éten-

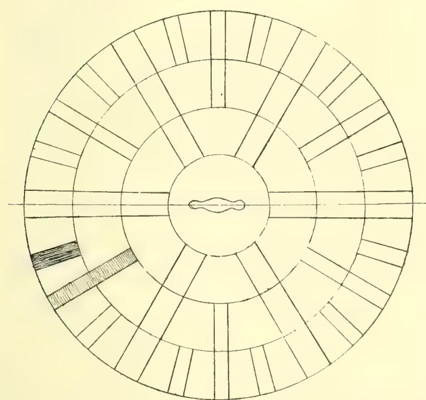


Fig. 3. — Schéma de la disposition des cloisons, des loges et des interloges.

dent jusqu'au niveau de la paroi pharyngienne qu'elles prolongent. Leur insertion sur le disque pédieux s'étend jusqu'au centre de la face supérieure de ce disque; leur bord libre limite ainsi la cavité centrale désignée quelquefois sous le nom d'estomac, prolongement direct du pharynx. Les autres sont incomplètes et vont en rapetissant; leur insertion supérieure peut n'intéresser que la partie périphérique de la paroi inférieure du disque buccal ou ne se faire que sur la partie supérieure de la colonne ou même seulement sur la partie inférieure. Les insertions sur le disque pédieux vont de même en se rétrécissant, mais ne l'abandonnent jamais complètement. Ces cloisons sont donc de plus en plus étroites. Les cloisons complètes sont disposées suivant les six sommets d'un hexagone régulier, dont deux correspondent aux deux extrémités de l'orifice buccal.

La constitution est donc régulièrement hexamérique. A chacun des sommets de l'hexagone hypothétique se trouve l'insertion de deux cloisons complètes, parallèles, deux cloisons du premier ordre, limitant ainsi, d'une part, des *loges* ou espaces compris entre les cloisons d'un même couple et des *interloges* entre les cloisons appartenant à des couples différents. Chaque interloge du premier ordre est divisé par un couple de cloisons incomplètes, ou cloisons du second ordre, en une loge de second ordre, médiane et deux interloges du second ordre, latéraux. Les interloges du second ordre sont à leur tour divisés, chacun, par un couple de cloisons plus incomplètes encore, en une loge de troisième ordre, médiane, et deux interloges du troisième ordre, latéraux.

Les deux loges du premier ordre correspondant au plan de l'orifice buccal, portent le nom de loges directrices. Les cloisons de premier ordre sont naturellement celles qui apparaissent les premières lors du développement de l'animal. Une actinie réduite à ses douze cloisons du pre-

mier ordre, aux six loges et aux six interloges correspondantes serait une actinie parfaite mais réduite à son état le plus simple, au stade *halcampa* (Mc Murrich).

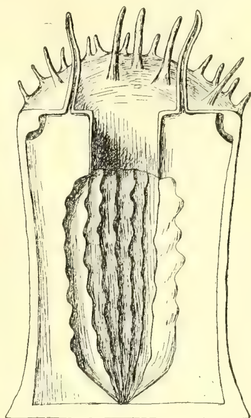


Fig. 4. — *Anemonia sulcata* stade *halcampa*.

Dans l'*Anemonia sulcata*, en particulier, toutes les cloisons sont assez petites, sauf les directrices, et les loges sont très nombreuses. Les tentacules mettent en relation les loges et les espaces interloculaires avec le milieu extérieur, au moyen de leur canal médian et de leur pore terminal. Aux six loges primitives correspond un premier cycle central de six tentacules, dont deux correspondent au plan sagittal, puis alternant avec eux; aux six loges de second ordre, correspond un deuxième cycle de six tentacules et un troisième cycle de douze tentacules correspondant aux douze espaces interloculaires. Le quatrième cycle comportera donc vingt-quatre tentacules et ainsi de suite, en doublant toujours, de telle sorte que n étant le nombre de cycles des tentacules, le cycle de rang n est $6 \times 2^{n-2}$ et le nombre total des tentacules est de $6 \times 2^{n-1}$ (loi de Hollard. Il est évident que pour les cycles d'ordre élevé quand n est très grand, comme dans l'*Anemonia*

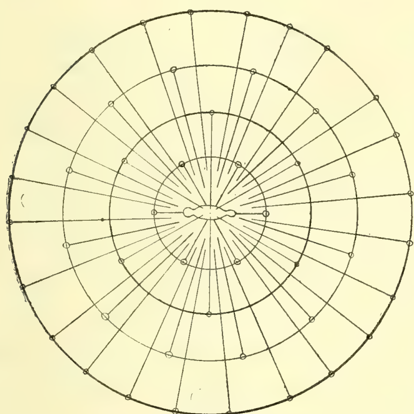


Fig. 5. — Schéma de la disposition des tentacules.

sulcata (6 environ), le nombre n'est pas d'une fixité absolue et la disposition devient confuse, l'alternance étant forcément imparfaite.

Au point de vue histologique, le corps d'une Actinie présente à considérer un *ectoderme* tapissant la surface externe du corps et des tentacules et la paroi interne du pharynx.

L'*endoderme* forme le revêtement interne de la cavité gastrovasculaire, y compris les cloisons et la cavité des tentacules. Le *mésoglée* est interposé entre ces deux feuillets.

L'ectoderme comprend d'abord des cellules à cils vibratiles longues et étroites. Ce sont les plus nombreuses; elles sont accompagnées de cellules glandulaires, grosses et granuleuses, de *nématoblastes* et de *cellules sensitives*, ayant les unes et les autres des prolongements nerveux; les cellules sensitives diffèrent des cellules ciliées en ce que, au lieu de cils, elles sont munies d'une soie sensitive raide et unique.

Au-dessous de cette couche cellulaire est placée une couche nerveuse et enfin des fibrilles musculaires longitudinales, très longues et fusiformes, indépendantes des couches épithéliales supérieures et mésogléennes inférieures.

Mais ces éléments sont différemment distribués suivant les parties du corps que l'on examine; c'est ainsi que la colonne et le disque pédieux riches en cellules glandulaires sont pauvres en nématoblastes et en éléments nerveux.

Il n'y a pas de cellules ciliées ni de fibrilles musculaires. Dans le péristome, on observe au contraire de très nombreuses cellules ciliées, sensitives et nerveuses. Mais les fibrilles musculaires sont rares dans l'*Anemonia sulcata* différence qui caractérise encore les animaux de ce genre des individus voisins.

C'est dans les tentacules que l'on observe le plus grand nombre de cellules ciliaires, sensitives et nerveuses. Sur le pourtour du péristome en dehors du dernier tentacule, on

rencontre une couronne de tubercules marginaux ou *acrorhages* d'ANDRÈS qui sont, eux, surtout chargés de nématoblastes, quelquefois désignés sous le nom de *cnidoblastes;* c'est la cellule urticante proprement dite; nous la décrirons plus spécialement dans l'étude physiologique de l'Anémone.

Enfin dans le pharynx nous trouvons surtout des éléments vibratiles et glandulaires. Le mouvement ciliaire se manifeste surtout dans les siphonoglyphes déterminant ainsi, même lorsque l'animal a la bouche fermée, des courants continus entre l'extérieur et l'intérieur.

Les cellules qui constituent l'endoderme sont surtout des cellules de soutien avec un seul flagellum se continuant par des fibrilles musculaires et formant ainsi des cellules épithélio-musculaires. Notons aussi la présence d'éléments glandulaires et de quelques rares éléments nerveux.

Les éléments musculaires sont variables suivant les points considérés. Les éléments musculaires sont rares dans l'*Anemonia sulcata* sur le disque buccal, et cet animal ne présente pas de sphincter du péristome, de telle sorte que l'animal ne peut rétracter ses tentacules ainsi que les autres actinies dans une sorte de bourse dont on aurait tiré les cordons. A l'inverse des autres actinies, elle reste exposée aux attouchements extérieurs.

Sur la paroi interne du pharynx se trouvent des fibrilles circulaires ne formant pas de sphincters véritables se continuant par des fibrilles analogues et disposées de la même façon sur la paroi interne de la cavité gastrovasculaire.

La *mésoglée* est formée par une substance hyaline qui sépare les deux feuillets accolés. C'est la mésoglée qui sert de substance fondamentale aux cloisons des loges; ainsi une cloison complète comprend une lame mince de mésoglée ou *mésentéroïde* (LACAZE-DUTHIERS) et un bourrelet marginal trilobé offrant en coupe la forme d'un trèfle appelé *entéroïde*, formé de trois bandelettes saillantes, une médiane, glandulaire, deux latérales, ciliées. Ces dernières sont com-

posées de cellules à un seul flagellum, très long et très actif.

Enfin, dans une cloison, on doit encore signaler une glande génitale placée à la partie inférieure au-dessous de l'entéroïde et des masses musculaires d'une grande importance. Deux ordres de fibres y concourent formant trois muscles : le *transversal* peu important, formé de fibres normales, perpendiculaires à la périphérie de l'animal, le *pariéto-basilaire* à fibres arciformes, allant de la colonne au disque pédieux en affectant la forme d'arcs à concavité supéro-interne. Sa contraction soulève le centre du pied et le fait fonctionner comme une ventouse; le muscle *longitudinal*, enfin, s'étend depuis le péristome jusqu'au pied, déterminant une forte saillie longitudinale ou bourrelet musculaire. Signalons les *septostomes*, internes (et quelquefois externes), au point d'insertion de la cloison avec le pharynx.

Les masses génitales forment des saillies ovoïdes sur la face loculaire des cloisons où les cellules germinales commencent à se développer; au fur et à mesure de leur accroissement, elles pénètrent dans l'intérieur de la mésoglée et se mettent enfin en rapport avec l'une des faces de la cloison. Chaque cellule femelle se développe comme un œuf indépendant; cet œuf est muni d'un prolongement ou cône nutritif constitué par une partie de son *cytoplasma* mis en rapport avec la surface gastrique et pouvant absorber ainsi les aliments nécessaires. Les cellules mâles ne possèdent pas de cône nutritif et constituent chacune un petit follicule rempli de *spermatoblastes;* à maturité, un prolongement cellulaire perce la surface et donne issue aux *spermatozoïdes*, devenus libres. La fécondation est interne et les jeunes se développent dans les interloges. La reproduction peut encore se faire par scissiparité. Enfin l'*Anemonia sulcata* peut régénérer des parties considérables de son corps qui ont été excisées; en particulier les tentacules peuvent se reformer rapi-

dement après qu'ils ont été coupés. Le développement de l'œuf fécondé se fait par segmentation totale et égale donnant naissance à une *blastula*. La partie interne se sépare par une délamination de la partie externe et la blastula se transforme en *planula*. Le petit bout s'invagine pour donner naissance au pharynx dont le fond se perce d'un orifice ; c'est ainsi une fausse *gastrula*. L'animal est cilie et peut se mouvoir, le gros bout en avant. Entre les deux couches de cellules de la planula apparaît la lame de mésoglée. Consécutivement, se forment les cloisons et les loges et apparaissent les tentacules.

Au point de vue de la défense comme au point de vue de la conquête des proies, l'élément le plus important paraît être le *nématoblaste* ou *cellule urticante*, ou *cnidoblaste*. Cet élément possède tous les constituants d'une cellule ordinaire : *noyau*, *cytoplasme*, etc. ; il est muni d'un pédoncule contractile en rapport avec les éléments nerveux. Sa face, en contact avec l'extérieur, est munie d'un filament rigide ou *cnidocil* faisant un angle de 45° avec la surface. Dans cette cellule, se trouve une vésicule à paroi résistante et élastique renfermant un liquide plus ou moins vénéneux, c'est le nématoblaste. Autour de cette vésicule, le protoplasma forme un mince manteau. Enfin, la vésicule urticante s'invagine à son sommet en un tube très long et très étroit enroulé en spirale à l'intérieur de la vésicule.

A la suite d'une excitation du *cnidocil*, le protoplasma du cnidoblaste se contracte et la vésicule comprimée projette au dehors le tube interne qui se dévagine très rapidement. La paroi interne devient ainsi externe et le tube déroulé avec la vésicule elle-même est projeté au dehors. C'est en raison de l'action toxique des liquides que l'animal projette ainsi sur les corps avoisinants, qu'il peut se nourrir de proies déjà de grande taille. Ainsi que nous le verrons plus loin dans le cours de ce travail, les poisons des actinies sont non seulement urticants, mais encore d'une redoutable toxi-

cité entraînant l'hypnose, l'insensibilité et la mort. Une proie passe-t-elle au voisinage de la bouche, les tentacules se dirigent vers elle, lui projettent un très grand nombre de filaments urticants et la poussent vers l'orifice buccal qui se dilate; puis il y a déglutition dans l'intérieur du pharynx; enfin, la proie est complètement achevée par les nématocystes des cloisons dans l'intérieur de la cavité gastro-vasculaire. Les éléments glandulaires endodermiques par les sucs qu'ils sécrètent en effectuent la dissociation et en préparent la digestion. Il y a dissociation des albuminoïdes, émulsion des graisses, etc. Les produits résultant de ces actions sont absorbés par phagocytose et la digestion est terminée dans l'intérieur des cellules de l'organisme (Chapeaux).

Le rôle des nématocystes est donc, ainsi que nous le disions, prépondérant.

Dans les autre groupes zoologiques où on les rencontre, ils ont les mêmes propriétés. De même que les actinies et plus particulièrement, leurs tentacules, saisis à pleines mains provoquent un picotement spécial suivi d'urtication, de même le contact des grandes méduses (*Chrysaora*, *Aurelia*) provoque une vive cuisson, la congestion de la peau, etc. La physalie peut causer une douleur assez vive pour amener un évanouissement, etc. Nous nous sommes adressé en particulier aux tentacules de l'*Anemonia sulcata* pour étudier la toxicité des produits nématocystiques.

Les tentacules nous sont parvenus, soit dans l'alcool, soit dans des solutions de fluorure de sodium. La composition chimique complète de ces organes représente un mélange de matières organiques et de matières minérales avec une énorme proportion d'eau. Nous avons déterminé cette composition dans un essai spécial.

133 gr. de tentacules d'actinies placés aussitôt coupés dans un flacon avec quelques centimètres cubes de chloroforme sont desséchés, calcinés, épuisés par l'eau et l'acide

azotique afin de donner une notion aussi exacte que possible de leur composition.

COMPOSITION CHIMIQUE DES TENTACULES D'ACTINIES

	Pour 133 gr.	P. 100.
	gr.	
Matière organique	6,50	4,90
Sels (cendre minérale).	4,43	3,30
Cendre insoluble dans l'eau et l'acide azotique.	0,85	0,64

Lorsque l'on broie ces tentacules d'actinies avec une solution aqueuse d'un sel, de fluorure de sodium par exemple, il se dissout une grande quantité de sels, des matières albuminoïdes et une matière colorante fluorescente, rouge par transparence et d'un magnifique vert par réflexion. Cette matière fluorescente n'existe pas en proportions identiques dans les actinies de différentes origines.

C'est ainsi que les actinies de l'Atlantique, pêchées à Penmarch, sont incomparablement plus fluorescentes que les actinies de la Méditerranée pêchées à Banyuls ou à Carqueiranne.

Les actinies épuisées par l'alcool cèdent tout d'abord une première matière colorante rouge, très soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau. Il reste alors un magma semi-élastique, richement coloré en vert, qui, traité par l'alcool, cède une partie de cette matière colorante. Il est plus facile, lorsqu'on veut l'obtenir, d'épuiser les masses résiduaires par l'éther où elle se dissout très facilement.

On dissout, en même temps, une graisse qui y est intimement associée. L'évaporation de l'extractif éthéré laisse finalement comme dépôt cette graisse verte. On peut toutefois reconnaître l'individualité de la matière colorante et de la matière grasse. En effet, des épuisements fractionnés à l'éther, enlèvent la matière colorante verte de préférence à la substance grasse.

Le résidu final est enfin constitué par une substance d'un

gris verdâtre, analogue à la fongine des champignons, semi-élastique, fibreuse, molle, azotée, insoluble dans la plupart des réactifs, dissociable néanmoins par les alcalis caustiques en une matière azotée, complètement insoluble, et des matières azotées et hydrocarbonées solubles.

Parmi les substances albuminoïdes ou azotées qui forment la partie soluble dans l'eau des tentacules d'actinies, les unes sont coagulables par la chaleur, les autres, non coagulables, et parmi celles-ci il en est de solubles dans l'alcool concentré, d'autres, au contraire, sont complètement insolubles même dans l'alcool étendu.

C'est en s'appuyant sur ces différentes réactions que l'on peut tenter d'effectuer l'analyse immédiate de ces tentacules et la séparation de leurs principes constituants.

II. — ÉTUDE GÉNÉRALE DES DIFFÉRENTS PRODUITS TOXIQUES CONTENUS DANS LES TENTACULES D'ACTINIES

a) *Effets physiologiques globaux de l'extrait alcoolique.* — Lorsque l'on cherche à séparer les différents produits toxiques que renferment les tentacules d'actinies, on peut et on doit mettre en usage la propriété que possède l'alcool de dissoudre quelques-uns d'entre eux et d'en précipiter au contraire un certain nombre d'autres.

Les tentacules d'actinies conservés dans l'alcool donnent naissance à un magnifique liquide rouge orangé, filtrant avec facilité, tandis que les tentacules se séparent en une masse semi-visqueuse, semi-élastique.

C'est sous cette forme que nous sont parvenues en grande partie les matières premières qui ont servi à nos expériences. La quantité d'alcool à 95° employé était d'environ 1 litre par kilogr. de tentacules.

Le liquide tient en dissolution une énorme quantité de chlorure de sodium et des matières azotées dont quelques-

unes coagulent par la chaleur tandis que les autres demeurent inaltérées. Nous trouvons encore en solution les matières colorantes parmi lesquelles la matière colorante rouge orangé, et la substance verte, cette dernière peu soluble d'ailleurs.

L'action de l'extrait alcoolique sec global amène des troubles respiratoires, une congestion intense de l'intestin, des phénomènes de prurit.

Dans une première expérience nous avons pu ainsi traiter un mélange de 4 kilogrammes d'actinies avec 4 kilogrammes d'alcool. Le liquide soigneusement filtré était évaporé dans le vide et le résidu encore un peu sirupeux apparaît comme une masse brune hétérogène dans laquelle se distinguent en particulier des cristaux de chlorure de sodium.

Ce produit redissous dans l'eau donne naissance à un liquide rouge grisâtre, trouble, filtrant mal.

Injecté à un chien, il est mortel à faible dose.

Série A

25 grammes d'extrait sont dissous dans 500 grammes d'eau, soit 0,05 par cc.

I. — Un chien de 7 kilog. reçoit 21 cc. soit 3 par kilog. de la solution ainsi préparée répondant à 0,15 d'extrait.

Pendant une demi-heure environ, le chien se promène inquiet, se grattant parfois, avec fréquemment des éternuements violents et répétés. La respiration est très difficile; le diaphragme presque immobile ne présente de temps en temps que de véritables secousses musculaires; puis surviennent quelques vomissements. Enfin il a brusquement une convulsion tonique générale et tombe sur le flanc, la tête rejetée en arrière. Les oreillettes battent encore, mais les ventricules sont arrêtés. L'animal fait encore de grandes inspirations, accompagnées, dans cet état, de vomissements.

A l'autopsie, on trouve un sang très coagulable; les intestins apparaissent très rouges, mais la vascularisation intense que l'on y observe n'est qu'extérieure et n'intéresse pas la muqueuse.

II. — Un chien de 11^{kil},600 reçoit d'abord 6 cc. puis 21 cc. de la même solution, soit en tout 0^{gr},135 d'extrait par kilogramme de chien.

L'animal est immédiatement pris de convulsions toniques, puis arrêt

respiratoire. On pratique la respiration artificielle par compression du thorax, mais celle-ci est inefficace, et le chien meurt.

A l'autopsie on trouve une énorme congestion de l'intestin avec hémorragie intrapéritonéale.

III. — Un chien de 8 kilog. reçoit 16 cc. de la même solution soit 0,10 d'extrait par kilog. Il est pris immédiatement de vomissements et de défécation. puis il éternue et se gratte. Il se remet peu à peu, mais les démangeaisons persistent. Il survit le lendemain.

IV. — Un chien de 11^{kil},500 reçoit 23 cc. de la même toxine, soit 0,10 d'extrait par kilog. L'animal est immédiatement très malade avec vomissements et défécation. Malgré l'épuisement dans lequel il se trouve, les démangeaisons sont assez vives pour obliger l'animal à se gratter: il présente de la paraplégie avec contracture du train postérieur. Il défèque sous lui; ténesme rectal. L'animal enfin pousse des hurlements douloureux et prolongés. Au bout de trois quarts d'heure tous ces phénomènes s'amendent et l'animal semble se remettre; il survit le lendemain.

V. — Une chienne de 11 kilog. reçoit 11 cc. de la même solution; soit 0,05 par kilog. L'animal est pris immédiatement après l'injection de convulsions cloniques intéressant le train postérieur. Lorsqu'il marche, il y a incoordination dans les mouvements des pattes correspondantes. Ces phénomènes sont accompagnés d'angoisse respiratoire. Défécation. Enfin l'animal est en proie à des démangeaisons extrêmement intenses; il est pris d'éternuements violents et répétés. Survit.

En résumé, cette première expérience sur la toxicité des principes solubles dans l'alcool peut être représentée de la façon suivante :

Série A.

	gr.	
I.	0,150	Mort.
II.	0,135	—
III.	0,100	Survit.
IV.	0,100	—
V.	0,050	—

Cette première expérience nous montre déjà l'existence de trois sortes de manifestations :

1° Détermination de prurit intense amenant chez l'animal des grattements et des éternuements violents et répétés;

2° Congestion intense des viscères et en particulier de l'intestin avec ténesme et diarrhée;

3° Une action cardiaque amenant la mort par arrêt du cœur.

Nous avons cherché par de nombreuses méthodes à dissocier ces différents effets en séparant les uns des autres les principes qui les provoquent.

b) *Étude systématique de l'extrait alcoolique.* — L'extrait alcoolique très sirupeux, presque solide que nous avons obtenu précédemment par évaporation de l'alcool d'épuisement des actinies, est partiellement soluble dans l'alcool à 95°. La proportion soluble représente environ 10 p. 100 de la masse totale.

Le liquide obtenu est fortement coloré et très riche en sels. On évapore l'alcool dans le vide et on dissout le résidu dans l'eau.

Série B

I. — Un chien de 4 ^{kg},2 reçoit le produit provenant de l'épuisement par l'alcool à 95° de 10 grammes d'extrait, soit environ 1 gramme de substance solide débarrassée de l'alcool et redissoute dans l'eau.

Immédiatement après l'injection, le chien est très malade, avec vomissements, défécation et quelques démangeaisons; il se couche sur le flanc, mourant, et dans un état de demi-contracture généralisée au corps tout entier.

Une heure après l'injection, il est insensible avec une température de 34°,9; il meurt 1 heure 1/2 après le début de l'expérience.

A l'autopsie, on trouve un foie gros et des intestins extrêmement congestionnés.

Le produit restant de l'épuisement des 10 grammes d'extrait initial par l'alcool à 95° est redissous dans l'alcool à 30 p. 100, puis filtré et l'alcool chassé par évaporation dans le vide. On le ramène à une dilution telle qu'un cc. correspond à 0^{gr},1 d'extrait initial.

II. — Un chien de 9^{kg},5 reçoit 35 cc. de ce liquide. Il est immédiatement pris d'éternuements répétés, puis quelques convulsions, et meurt au bout de deux minutes par arrêt du cœur.

A l'autopsie, les intestins commençaient à se congestionner et l'on constate quelques ecchymoses sous-endocardiques.

D'autre part, nous avons essayé de redissoudre une petite fraction de la masse totale dans l'eau et de la précipiter par sept fois son volume d'alcool. Le précipité ainsi obtenu est complètement soluble dans l'eau.

La solution est préparée de telle sorte que 1 cc. correspond à 1 décigr. de l'extrait alcoolique solide initial.

III. — A un chien de $5^{kg},2$ on fait une injection de 10 cc. du liquide précédent.

Assez malade ; présente quelques phénomènes de contracture allant presque jusqu'à de la paraplégie; mais il se remet rapidement, et une heure après le début de l'expérience, il est gai, vif, bien portant et ne présente pas de phénomène de prurit.

IV. — Un chien de $13^{kg},6$ reçoit du même produit 25 cc.; puis une demi-heure après, 15 cc., soit en tout une quantité correspondant à 4 grammes de l'extrait alcoolique initial, soit par kilog. une quantité correspondant à $0^{gr},3$ de ce même extrait.

Le chien a de la diarrhée sanglante allant presque jusqu'à l'hémorragie rectale.

Ces quelques essais préliminaires, faits sur de petites quantités, nous ont permis de poursuivre plus loin le fractionnement de la masse totale de l'extrait.

Le poids en était de 300 grammes environ (exactement 295).

α. Cette masse est reprise par l'alcool à 95° et l'épuisement est fait aussi méthodiquement et aussi complètement que possible, bien que la présence d'une grande quantité de chlorure de sodium gommeux gêne cet épuisement. L'alcool est évaporé, le résidu est repris par l'eau distillée.

Le liquide total représente 900 cc. et, par suite, 1 cc. représente 0,33 de l'extrait primitif. Soumis à l'analyse, il renferme $1^{gr},28$ d'azote par litre.

Série C.

I. — Un chien de $10^{kg},5$ reçoit 5 cc. 5 de ce liquide, soit 0,16 par kilog. de l'extrait alcoolique primitif.

Il présente des démangeaisons prodigieusement fortes, secoue la tête avec frénésie. Son agitation est extrême; il présente une toux très forte, rauque, et des éternuements violents. Enfin, survient une diarrhée sanglante, puis les phénomènes s'amendent et le chien survit.

II. — Chien de $12^{kg},4$. Reçoit 12 cc. de la même solution, soit 0,32 par kilog. L'animal ne donne comme symptôme que des éternuements répétés.

III. — Chien de 9 kilog. Reçoit 9 cc. du même liquide, soit 0,33 d'extrait par kilog. La mort est presque immédiate et suit quelques convulsions cloniques très courtes. La respiration artificielle a paru prolonger sa vie pendant une ou deux minutes. Les intestins sont très rouges avec hémorragie péritonéale.

IV. — Chien de $7^{kg},7$. Reçoit 10 cc. de liquide dilué de son volume d'eau, soit 0,46 par kilog. Vomit dès le début de l'injection, puis apparaissent des démangeaisons, en particulier sur la face et dans les yeux. La mort est très rapide, les intestins sont rouges.

V. — Chienne de $13^{kg},500$. Reçoit 25 cc. de la même solution, soit 0,61 d'extrait par kilog. L'injection faite lentement entraîne chez l'animal, au bout de 5 cc., des démangeaisons extrêmement violentes. L'injection terminée, on constate une rougeur intense de la muqueuse buccale, des démangeaisons extrêmement vives, l'animal se gratte avec énergie, puis il meurt brusquement par arrêt du cœur. A l'autopsie, les intestins sont très congestionnés; pas de caillot dans le cœur.

VI. — Chien de $14^{kg},200$. Reçoit 40 cc. de la solution, soit 0,95 d'extrait par kilog. Une minute après l'injection, arrêt du cœur. A l'autopsie, pas de caillot dans le cœur; sang très liquide se coagulant bien. Immédiatement après la mort, les ventricules sont absolument immobiles, les oreillettes battent bien, les intestins ne sont pas congestionnés.

VII. — Chien de 7 kilog. Reçoit 20 cc. de liquide dilué dans 40 cc d'eau, soit 0,95 par kilog. Phénomènes habituels de diarrhée et d'éternuements. Mort par arrêt du cœur. Les respirations agoniques se prolongent très longtemps.

En résumé, la toxicité de ce produit peut être représentée de la façon suivante :

Série C.

	Grammes d'extrait correspondant par kg.	
I.	0,16	Vivant.
II.	0,32	—
III.	0,33	Mort.
IV	0,46	—
V.	0,61	—
VI	0,95	—
VII.	0,95	—
I (série B).	2,40	—

La toxicité correspond donc aux principes solubles dans environ 0,33 d'extrait dans l'alcool, soit à une quantité d'azote dissous de $0^{gr},0013$.

β. La masse insoluble dans l'alcool à 95° est traitée par l'eau distillée, de telle sorte que le liquide total représente 1800 cc. ; 1 cc. correspond donc à 0,15 de l'extrait primitif.

Ce liquide a donné à l'analyse $2^{gr},38$ d'azote par litre.

Il se trouble très légèrement par la chaleur ; il est soluble dans l'alcool à 50 p. 100 ; il ne précipite pas par l'acide azotique, ni par le ferricyanure de potassium en solution acétique, ni par l'éther.

Il précipite par l'acide phosphotungstique, par l'iodure de potassium ioduré, par la potasse, etc.

Série D.

I. — Chien de 11 kilog. Reçoit 22 cc. de cette solution, diluée dans 2 fois son volume d'eau, soit 0,3 d'extrait par kilog.

Les phénomènes d'intoxication sont très marqués : défécation, ténesme, salivation, démangeaisons, toux. La mort survient 25 minutes après l'injection, par une convulsion tonique accompagnée d'un grand cri ; arrêt du cœur.

La respiration artificielle paraît prolonger la vie pendant une minute ou deux.

II. — Chien de 11 kilog. Reçoit le même liquide préalablement

dilué dans 2 fois son volume de sérum artificiel. La concentration de ce liquide correspond donc à 0,05 d'extrait par cc.

La quantité totale injectée est de 55 cc., soit 0,22 par kilog.

La respiration est difficile, les vomissements sont intenses; peu de démangeaisons. L'animal, très affaissé, se couche sur le flanc.

Il se remet enfin, peu à peu; deux jours après l'injection, il ne pèse plus que 10kg,3 et sa température est de 38°,1.

III. — Chien de 7 kilog. Reçoit 10 cc.5 de la même solution, diluée dans deux fois son volume d'eau, soit 0,225 par kilog.

Quelques démangeaisons dont l'intensité va en augmentant. En particulier, il secoue la tête avec frénésie, il est agité et inquiet. Défécation. Survit.

IV. — Chien de 9kg,8. Reçoit 43 cc. 5 de la solution diluée dans 2 fois son volume d'eau, soit 0,22 par kilog.

L'animal vomit dès le début de l'injection et est rapidement très malade. Il se couche sur le flanc. Sa respiration est mauvaise, le cœur médiocre; cependant au bout d'une demi-heure, bien que très affaissé, il se relève et se ranime. Il survit le lendemain et ne meurt que 6 jours après.

V. — Chien de 8kg,2. Reçoit 8 cc. de liquide, soit 0,15 par kilog.

Les éternuements sont répétés. Défécation formée de sang presque pur. L'animal paraît très triste.

Trois jours après, il est encore assez malade; les yeux sont chassieux, les défécations sont sanglantes; la température est 37°,5.

Il se remet peu à peu.

VI. — Chien de 13kg,7. Reçoit 16 cc. 5 de liquide, dilué dans 2 fois son volume d'eau, soit 0,20 d'extrait par kilog.

Il vomit même pendant l'injection. Meurt au bout d'une heure.

A l'autopsie, les intestins sont rouges et on trouve du sang dans le péritoine.

La toxicité de ce produit peut donc être représentée par le tableau suivant :

Série D.

	Quantité d'extrait correspondant par kg.	
I.	0,30	Mort.
II.	0,25	Survit.
III	0,225	—
IV	0,220	Survit 6 jours
V.	0,150	Survit.
VI	0,200	Mort.

La toxicité sur des lapins est incomparablement plus faible.

Un lapin de 1 920 grammes reçoit 8 cc. de liquide non dilué. L'animal ne paraît pas malade ; il a à peine quelques démangeaisons ; il secoue la tête et mâchonne un peu.

La quantité correspondante d'extrait par kilog. est cependant de 0,65.

Un lapin de 1 954 grammes reçoit 17 cc. de liquide non dilué ; il ne présente pas de phénomènes bien graves, sinon un peu de somnolence, de paresse du train de derrière ; pas de démangeaisons bien nettes.

La dose correspondait à 1,30 par kilog.

c) *Action de la chaleur sur la toxicité des principes solubles dans l'alcool à* 45°. — Nous avons pu dissocier les principes solubles dans l'alcool à 45° en deux parties : un groupe α est soluble dans l'alcool à 95°, un groupe β y est insoluble. L'action de la chaleur sur ces deux toxines est différente.

α) Le soluté aqueux des principes solubles dans l'alcool à 95° est porté à l'ébullition pendant six minutes, après avoir été dilué dans deux fois son volume d'eau.

Série E.

I. — 7 kilog. Reçoit 75 cc. de ce liquide, soit 1,18 d'extrait par kilog. Éternuements et rougeur intense de la conjonctive et de la muqueuse buccale, puis mort par arrêt du cœur.

II. — 9kg,7. Injection de 60 cc. du mélange soit par kilog. 0,68. Agitation extrêmement vive. Coloration des muqueuses ; démangeaisons prodigieusement fortes ; défécation ; vomissements. Mort subite par arrêt du cœur au bout de 10 à 15 minutes.

III. — 6kg,5. Reçoit 36 cc. du mélange soit 0,61 par kilog. Démangeaisons, éternuements ; meurt dans la nuit.

Une température de 100° n'a donc pas diminué la toxicité du produit :

Série E.

	gr.	
I.	1,18	Mort.
II.	0,68	—
III.	0,61	—

Le même liquide a été chauffé, dilué dans trois fois son volume d'eau à 105° à l'autoclave.

IV. — $6^{gk},5$; injection de 50 cc. de ce liquide, soit par kilog. 0,81. Éternuements intenses. Survit.

V. — 11 kilog. Reçoit 125 cc. de ce liquide, soit $1^{gr},25$ d'extrait par kilog.; démangeaisons cruelles et éternuements répétés.
Mort subite par arrêt du cœur,

La toxicité est dans ce cas sensiblement diminuée :

Série E (suite).

	gr.	
IV.	0,81	Survit.
V.	1,25	Mort.

β. Les toxines insolubles dans l'alcool à 95° en solution aqueuse sont chauffées à 100° pendant 6 minutes après dilution dans deux fois son volume d'eau.

I. — $5^{kg},6$. Reçoit 20 cc. de liquide chauffé dilué dans deux fois son volume d'eau, soit 0,53 d'extrait par kilog.
L'état est grave; l'animal très affaibli est dans un état de prostration profonde. Vomissements, ténesme rectal, défécation liquide.

II. — $9^{kg},5$. Reçoit d'abord 45 cc. du même mélange.
Vomissements, défécation bilieuse. L'animal, d'abord dans un état très grave, se remet peu à peu,
On continue l'injection et l'animal meurt lorsque la quantité de liquide injecté atteint 137 cc., soit 0,72 par kilog.
A l'autopsie, les intestins sont très rouges et les symptômes observés sont les mêmes que dans le cas de la toxine non chauffée.

La solution, diluée dans deux fois son volume d'eau, est portée à 105° à l'autoclave pendant 3 minutes.

III. — 12 kilog. Reçoit 100 cc. du mélange.
La respiration devient difficile. Vomissements intenses; mucosités abondantes. L'animal se remet ensuite et survit. Quantité d'extrait injectée : 0,41 par kilog.

IV. — 5 kilog. Reçoit 40 cc. du même mélange, soit 0,40 par kilog. L'animal présente des démangeaisons et des éternuements violents. Un peu d'abattement, mais il survit.

Enfin, le liquide est chauffé pendant 4 minutes à 120° à l'autoclave après dilution dans deux fois son volume d'eau.

V. — 6^{kg},5. Reçoit d'abord 15 cc. de cette solution.

L'animal a déjà des vomissements intenses et des défécations. Il est très malade et extrêmement abattu.

On continue l'injection. L'hébétude devient extrême : l'animal est dans un état semi-hypno-anesthésique. A 75 cc. l'insensibilité est absolue : l'animal reçoit en tout 110 cc. de solution diluée, soit 0,84 d'extrait par kilog. Il est trouvé mort le lendemain matin.

La toxicité du produit peut être résumée de la façon suivante :

Série F.

	gr.	
IV	0,40	Survit.
III.	0,41	—
I.	0,53	Survit, très malade.
II.	0,72	Mort.
V.	0,84	—

La toxicité est donc diminuée de moitié par la chaleur.

d) *Fixation des toxines par le noir animal.* — Afin de se débarrasser des matières colorantes, on traite le produit par le noir animal. Le liquide obtenu est en effet incolore, mais il ne précipite plus par l'acide phosphotungstique.

Un chien de 12 kilog. reçoit 24 cc. de ce liquide, soit 0,3 d'extrait par kilog., l'animal paraît somnolent, abruti : ni défécations, ni démangeaisons, ni éternuements. Trois quarts d'heure après l'injection l'animal ne présente aucun symptôme d'intoxication.

Les toxines se fixent donc sur le noir animal. Celui-ci, cependant, n'abandonne rien lorsqu'on le traite par l'eau ou par une solution de sel ou par une solution de carbonate de soude.

L'alcool additionné d'un peu de carbonate de soude dissout une petite quantité de matières organiques.

e) *Précipitation des toxines solubles dans l'eau et inso-*

lubles dans l'alcool à 95° (*toxines* β) *par l'acide phosphotungstique.* — Nous avons fait dans cette expérience un premier essai de précipitation des toxines par l'acide phosphotungstique.

Le liquide aqueux est traité par l'acide phosphotungstique; le précipité est recueilli sur un filtre et broyé avec de la baryte. La masse traitée par l'eau est filtrée et le liquide débarrassé de la baryte, 1° par l'acide carbonique, 2° par un peu de sulfate de soude. On filtre et on ramène au même volume que le liquide initial.

I. — Un chien de 5 kilog. après 25 cc. présente de la diarrhée, des vomissements, peu de démangeaisons; des injections successives de 25 en 25 cc. entraînent la persistance de la diarrhée et un état de plus en plus misérable. Au bout de 140 cc. le chien est couché sur le flanc, insensible avec diarrhée sanglante, convulsions toniques, prolongées pendant une demi-heure. Mort le lendemain.

II. — Un chien de 5^{kg},300, avec un liquide identique, présente au bout de 20 cc. des démangeaisons très fortes dans la tête; éternuements violents, diarrhée, puis injection de 32 cc. qui entraîne la mort avec les mêmes symptômes.

III. — Chien de 4^{kg},5. Reçoit le même liquide. L'injection de 20 cc. amène des éternuements violents, l'écume aux narines, la congestion des yeux. Une nouvelle injection de 15 cc. amène la mort par arrêt du cœur.

A l'autopsie, l'extérieur des intestins est moyennement rouge.

IV. — Chien de 6^{kg},6. Reçoit un liquide analogue. L'injection de 45 cc. amène des phénomènes nerveux, des sortes d'hallucinations, contracture avec agitation extrêmement vive et démarche incohérente. Puis, vomissements spumeux, diarrhée liquide, immobilité complète. enfin mort.

Enfin, sur un chien de 5 kilog. l'injection d'une petite quantité de ce produit amène quelques phénomènes de prurit avec gonflement du museau.

Ce liquide contient donc au moins une grande partie des toxines du produit initial, et on peut se servir de cette première indication pour pousser plus loin l'étude de ces produits.

f) *Étude cardiographique des toxines actiniennes.* — Les phénomènes de vaso-dilatation, les irrégularités cardiaques observées, la congestion intense des viscères et de l'intestin en particulier sont toujours accompagnés d'une chute considérable de la pression sanguine. Nous avons par suite cherché à suivre manométriquement les phénomènes qui se passent au point de vue circulation.

Un chien de 10^{kg},500, chloralosé, reçoit de la solution β du produit insoluble dans l'alcool et dissous dans l'eau, dilué au tiers et représentant par suite 0,05 d'extrait par kilog.

Après injection de 1 cc. de cette solution, la pression tombe de 17 cc. à 10. L'injection d'un 2e cc. l'a fait tomber à 4^{cc},5 ; elle reste alors à ce niveau très bas sans baisser davantage malgré une injection totale de 97 cc., soit 0,40 par kilog.

Un chien de 9^{kg},2, chloralosé, a une pression carotidienne initiale de 15 cc. de mercure. L'injection de 1/5 de cc. du même liquide ne produit qu'une légère tendance vers la baisse, mais rien de très net.

L'injection successive de 5 en 5 cc. jusqu'à 60 cc., abaisse progressivement la pression jusqu'à 8 puis 7 cc. de mercure.

La mort survient au bout de l'injection de 96 cc., soit 0,51 d'extrait par kilog.

Dans un autre cas, sur un chien de 7^{kg},3 chloralosé, l'injection de 2 cc. de la même solution provoque une baisse de 16 à 12 cc., 5 nouveaux cc. la font tomber à 7. La mort survient après l'injection totale de 82 cc., soit 0,56 d'extrait par kilog.

Sur un chien de 14^{kg},5, chloralosé, l'injection de 5 cc. fait tomber la pression de 19 cc. de mercure à 9 cc., puis à 8; les injections successives de 10 cc. la font tomber finalement à 7. La mort du cœur survient au bout de 90 cc., soit 0,30 d'extrait par kilog.

Si maintenant nous cherchons à résumer les effets globaux des toxines actiniennes, nous voyons que nous pouvons, suivant la dose, les diviser en quatre groupes différents, par l'intensité des effets observés ou par la nature même de ces effets.

Dose légère. — Démangeaisons, éternuements violents et répétés, prurit intense, particulièrement caractéristique à la face et au museau.

Dose moyenne. — Défécation, diarrhée, vomissements, diarrhée quelquefois sanglante, ténesme rectal, douleurs

abdominales très vives, chute de la pression sanguine.

Dose forte. — Prostration générale, insensibilité presque complète.

Dose toxique. — Arrêt du cœur presque subit, la respiration continuant ; on observe souvent de grandes inspirations agoniques, se prolongeant pendant une durée variable de une à cinq minutes, alors que le cœur est absolument silencieux. Quelquefois convulsions, paraplégie, etc.

A l'autopsie, congestion intense, quelquefois hémorragique des intestins et du péritoine.

Des considérations précédentes, de l'examen attentif des différentes observations présentées, il semble bien résulter que ces accidents différents sont provoqués par des substances de nature différente. Leur séparation est des plus délicates, et on ne peut la réussir qu'avec la plus grande difficulté.

III. — RECHERCHE ET ÉTUDE DU POISON PRURITANT OU THALASSINE

Les expériences précédentes ont montré que les actinies renferment un principe pruritant particulièrement actif, soluble dans l'alcool, non altérable par la chaleur et qu'il était peut-être possible d'isoler, soit par précipitation par l'acide phosphotungstique, soit par purifications successives des solutions alcooliques. Nous avons désigné ce produit sous le nom de *Thalassine*.

a) *Extraction du produit pruritant par l'alcool.* — L'extraction par l'alcool des produits solubles dans ce réactif, renfermés dans les tentacules d'actinies, doit être pratiquée tout d'abord de la façon la plus méthodique.

Étant donnée la non-altérabilité du produit pruritant par la chaleur, on doit, pour faire un extractif total, faire bouillir les tentacules d'actinies avec l'alcool au contact duquel ils se trouvent.

On filtre, on ajoute une nouvelle proportion d'alcool et

on effectue de la même façon un deuxième extractif. L'alcool qui constitue ce deuxième extrait est encore fortement coloré. Il a dissous la totalité de la matière colorante rouge qui restait encore dans la masse actinienne, il dissout même une certaine quantité de la matière colorante verte. Le résidu de ces épuisements se présente alors sous la forme d'une fongine élastique fortement colorée en vert.

L'éther enlève de cette fongine la totalité de la matière colorante verte et une petite quantité de graisse. Le deuxième extractif alcoolique est encore extrêmement actif. En effet, dilué au 1/5 sans évaporation d'alcool, il est injecté.

Série G.

I. — Sur un chien mouton de 20^{kg},500. L'injection de 5 cc. provoque déjà quelques manifestations de prurit qui augmentent rapidement avec la dose.

Avec 30 cc. les phénomènes sont extraordinaires. L'animal secoue furieusement la tête et les oreilles, démangeaisons frénétiques. Il sautille sur ses pattes de derrière repliées, en éprouvant la plus grande difficulté pour avancer; il se plaint sans cesse.

Une nouvelle injection de 20 cc. provoque encore un redoublement d'intensité des phénomènes : défécation et vomissements.

On lui injecte alors en deux fois 30 cc. du liquide alcoolique initial débarrassé de son alcool par évaporation, dilués dans deux fois leur volume d'eau. Le chien est mourant, se couche, meurt dans la soirée.

Une autre indication de la valeur relative de ces extraits nous est encore donnée par leur richesse en azote.

Celle-ci est en moyenne par litre :

	grammes.
1er extractif.	3,09
2e —	1,65

Or, 1 kilog. d'actinies correspond à 1 lit. 250 du premier extractif et à 1 litre du second, de telle sorte que par kilog. d'actinies, l'azote extrait correspond à :

	grammes.
1er extractif.	3,86
2e —	1,65
Soit au total.	5,50 d'azote.

Comme nous le verrons plus loin, ces $5^{gr},50$ d'azote correspondent à environ 26 grammes de matières organiques.

Il semble d'ailleurs y avoir identité de composition au moins qualitativement entre le premier et le second extractif.

Nous avons essayé de nous rendre compte de l'influence de hautes doses de ces extraits alcooliques et nous avons constaté alors la diminution des effets et même leur disparition.

Les extraits alcooliques totaux effectués systématiquement d'une petite quantité d'actinies conservées dans le chloroforme, sont débarrassés, par distillation dans le vide, de la plus grande partie de l'alcool qu'ils contiennent. On amène alors le volume à être tel que 1 cc. correspond à 1 gramme d'actinies.

II. — Chien de $13^{kg},500$. Reçoit 1 cc. de ce produit. Démangeaisons très intenses, éternuements, l'animal se roule par terre. Des injections successives du même produit par 5 cc. à la fois ne produisent rien. Au contraire, après une injection totale de 26 cc., l'animal, qui avait été très agité au début, semble se calmer, il bâille et paraît hébété.

L'injection de 50 nouveaux cc. ne produit rien. L'animal survit et 10 jours après présente encore des démangeaisons.

Nous reviendrons ultérieurement sur cette influence des hautes doses.

Lorsque l'on poursuit systématiquement l'extraction par l'alcool des principes pruritants renfermés dans les tentacules d'actinies, on doit, pour ne pas trop compliquer les opérations, réunir après filtration la totalité des alcools constituant le premier et le second extractif. Ceux-ci laissent alors quelquefois déposer un précipité peu abondant, formé de matières azotées coagulées.

On filtre à nouveau et on distille les alcools dans le vide, afin que la température ne soit pas trop élevée.

Bien que la thalassine ou produit pruritant résiste à la chaleur, nous aurions craint, en distillant à la pression ordinaire, d'altérer nos produits par la persistance de cette température pendant le temps nécessaire à la distillation de grandes masses d'alcool.

La distillation devient difficile à la fin de l'opération. Il se fait des mousses et les dernières quantités d'alcool sont longues à éliminer.

L'extrait aussi desséché que possible représente environ pour 1 000 grammes d'actinies, 26 grammes de matière organique et 29 grammes de matière minérale.

D'autre part, d'après nos analyses plus haut rapportées, la composition des actinies est, pour 1 000 grammes, de 49 grammes de matière organique et 33 grammes de matière minérale. En comparant l'un et l'autre :

	Actinies.	Soluté alcoolique primitif.
Matière organique	49	26
Matière minérale	33	29

nous voyons que la presque totalité des matières minérales est dissoute et qu'il se dissout environ la moitié des matières organiques.

La partie organique soluble des actinies dans l'alcool est donc de 25 grammes par kilog. de ces animaux.

Les produits solides peuvent alors être redissous dans l'eau, additionnée d'un mélange de benzine et de chloroforme de même densité que l'eau pour empêcher toute altération; conservées dans cet état, les solutions ont alors pour composition, par exemple :

	I P. 100.	II P. 100.
Matières organiques	5,81	5,35
Matières minérales	2,25	2,25

Elles sont d'une très grande activité. En effet, diluée dans 50 fois son volume d'eau après élimination de benzine

et de chloroforme, la solution I a donné les résultats suivants [1].

III. — 6 kilog. Reçoit 1 cc., démangeaisons très nettes, court sur le sol, s'ébroue, etc. Une nouvelle injection de 2 cc. fait apparaître des démangeaisons frénétiques.

IV. — 11 kilog. Reçoit 2 cc. de la même solution préalablement diluée dans 20 fois son volume d'eau, soit 2 cc. de la solution primitive au millième.

Aucun effet. On injecte alors 3 cc. de la même solution. Quelques démangeaisons nettes, mais faibles (par kilog 0,0006).

On injecte alors de nouveau 10 cc., les démangeaisons deviennent frénétiques.

C'est avec ces produits particulièrement actifs, que nous avons recherché d'une part l'action des injections intrapéritonéales, d'autre part s'il n'y aurait pas lieu de considérer une action *in vitro* des sérums de chiens ayant subi antérieurement une injection de thalassine.

Le même liquide enfin injecté à un lapin de 2 kilog., à la dose de 50 cc., n'a produit aucun effet.

Les essais faits avec la solution II ont donné des résultats absolument analogues. Le liquide est dilué de telle façon que 1 000 cc. contiennent 1 gramme de matière organique.

IV. — (Déjà injecté.) 11 kilog. Au bout de 7 cc. de ce produit a des démangeaisons très nettes qui deviennent de plus en plus fortes : il a alors reçu 0,0002 de matière organique par kilog. Une nouvelle injection de 10 cc. fait redoubler les phénomènes.

V. — 8 kilog. Présente déjà après injection de 1 cc. une vive agitation, des éternuements répétés, mais une dose élevée ne provoque pas chez lui de phénomènes de prurit.

VI. — (Déjà injecté.) 6 kilog. Reçoit 3 cc. de cette solution, soit

1. Nous avons essayé avec ce même produit les effets de l'injection intrapéritonéale. Ils ont toujours été négatifs; ainsi :

Un chien de 7 kilog. reçoit dans le péritoine 2 cc. de liquide initial dilué au 1/50° sans autres effets que quelques vomissements passagers. On injecte alors 5 cc. de la solution primitive non diluée ; au bout d'un quart d'heure, aucun effet; l'animal survit le lendemain et se porte bien.

0,055 de matière organique. On observe des démangeaisons frénétiques.

G VI. — 14 kilog. Présente des phénomènes de prurit à la dose de 0,004 par kilog.

Sur une fraction du liquide primitif nous avons essayé d'augmenter la sensibilité des animaux aux phénomènes de prurit par l'addition de différents sels, en particulier de carbonate de soude et de chlorure de sodium.

Pour cela, on élimine par distillation l'alcool et on le remplace par une solution de l'un ou de l'autre de ces sels, et on ramène à la même concentration en matière organique.

Préparé dans ces conditions, avec le carbonate de soude, le liquide semble avoir perdu une partie de ses propriétés pruritogènes.

G VII. — 11 kilog. au bout de 1 cc. présente une certaine agitation, mais l'addition de 7 cc. ne fait pas apparaître de démangeaisons très nettes.

G VIII. — 5^{kg},400, dans les mêmes conditions, présente des phénomènes incomplets, éternuements, agitation : l'animal se secoue ; mais ne se gratte pas.

G IX. — 12^{kg},500, reçoit 10 cc. d'une solution salée à 1 p. 100. L'animal présente des phénomènes de prurit intense : il se roule par terre, se gratte, se frotte le nez sur le sol, s'agite frénétiquement, éternue violemment et fréquemment.

La dose pour ce chien a été, au plus, de 0,0008.

G VIII. — 5^{kg},400, injecté la veille avec la solution de carbonate de soude, donne avec la solution salée des démangeaisons tardives, mais qui deviennent de plus en plus fortes.

G III. — Ancien chien de 6 kilog. reçoit 0,005 de thalassine salée : ses démangeaisons sont extrêmement fortes.

b) *Essai de précipitation de la thalassine par l'acide phosphotungstique.* — Ayant constaté dans nos essais antérieurs que les précipités obtenus par l'acide phosphotungstique, repris par des liqueurs alcalines, semblaient donner les réac-

tions physiologiques de la thalassine, nous avons essayé d'isoler ce corps en employant ce réactif; 2^{kg},500 de tentacules d'actinies sont mis en contact avec 2^{kg},500 d'alcool à 95°, le liquide final contient environ 35 p. 100 d'alcool; on filtre et on obtient d'une part une masse solide que l'on met en contact avec une solution de fluorure de sodium à 4 p. 100 afin d'en extraire les autres poisons actiniens, d'autre part un liquide alcoolique rougeâtre parfaitement limpide.

En rapportant la toxicité du liquide à la quantité d'actinies correspondante nous voyons que la toxicité du produit est, après évaporation de l'alcool, de 0,25 d'actinies par kilog.

G X. — 17 kilog., meurt par arrêt du cœur, après injection d'une quantité de liquide correspondant à ce poids d'actinies.

Le liquide ainsi obtenu est alors traité par de l'alcool à 95° dans la proportion de 25 p. 100 du liquide, pour 75 p. 100 d'alcool à 95°. Il se forme un précipité, on filtre et l'on recherche la toxicité du nouveau liquide après évaporation de l'alcool.

G XI. — 10 kilog., présente dès le début de l'injection des démangeaisons et des éternuements; puis devient inerte, meurt par arrêt du cœur à une dose correspondant à 0,50 d'actinies par kilog.

Le précipité par l'alcool, redissous dans l'eau et injecté à un chien, paraît presque inactif : pas de démangeaisons; ne tue pas, même à ces doses très élevées.

Le liquide dont la toxicité a diminué de moitié est séparé de l'alcool qu'il contient, par distillation dans le vide. Le liquide aqueux est précipité par l'acide phosphotungstique; on lave à fond le précipité; les eaux de lavage ne paraissent pas toxiques.

On traite alors ce produit par la baryte et on met la masse en contact avec un mélange d'éther et d'alcool à parties égales.

Le liquide éthéro-alcoolique dissout un produit d'une odeur agréable. On évapore l'éther et on obtient un liquide aqueux dont 1 cc. représente 9 grammes d'actinies.

G XII. — 7 kilog., reçoit 2 cc. et présente immédiatement des démangeaisons; il titube, puis somnole et devient insensible. Enfin, diarrhée et vomissements.

Une nouvelle injection de 2 cc. amène une insensibilité complète et une congestion intense de la muqueuse buccale.

Une troisième injection de 4 cc. entraîne la mort par arrêt du cœur.

G XIII. — $9^{kg},5$, reçoit 5 cc. du même produit dilué dans 10 fois son volume d'eau soit $0^{gr},50$ d'actinies par kilog.

L'animal présente des démangeaisons extrêmement vives.

En revanche le produit insoluble dans l'alcool éthéré débarrassé de la baryte par filtration et précipitation est beaucoup moins toxique.

G XIV. — $14^{kg},200$, reçoit 5 cc. correspondant à $12^{gr},5$ d'actinies, le produit n'amène pas de démangeaisons et seulement quelques vomissements; 5 nouveaux cc. amènent quelques démangeaisons, des éternuements, de la diarrhée; 7 cc. provoquent des éternuements intenses.

Enfin ce même liquide insoluble dans l'éther et l'alcool laisse sur le filtre un résidu traité par l'acide acétique. Il semble se dissoudre une certaine proportion de substance. La masse insoluble est redissoute dans l'alcool.

La solution acétique filtre très mal. Par addition de carbonate de soude, elle se clarifie et filtre bien. On neutralise presque complètement par le carbonate de soude. Le liquide est injecté à deux chiens.

G XV. — 15 kilog., après avoir présenté quelques démangeaisons paraît abattu puis meurt par arrêt du cœur.

A l'autopsie on trouve un caillot dans le cœur.

G XVI. — $5^{kg},6$, présente des phénomènes analogues et meurt aussi par arrêt du cœur.

Le soluté alcoolique est filtré, traité par l'eau, additionné d'une goutte de potasse, injecté à

G XVII. — 15 kilog. présente des démangeaisons extrêmes et pas de phénomènes toxiques: meurt néanmoins 4 jours après et montre à l'autopsie des intestins très congestionnés.

Si nous cherchons à résumer schématiquement cette expérience, nous voyons que la précipitation par l'alcool diminue de moitié la toxicité du liquide initial, sans que les produits toxiques soient entraînés. D'autre part l'acide phosphotungstique donne un précipité qui entraîne avec lui les substances pruritogènes. La baryte les met en liberté et l'alcool-éther les dissout. Il y a là encore dans ces diverses opérations perte d'une certaine quantité de produit. En outre les produits toxiques (action sur le cœur) sont également entraînés dans ces conditions. Il reste encore dans les produits insolubles dans l'alcool-éther une certaine quantité de thalassine et de produits toxiques.

c) *Séparation des différents produits toxiques précipités par l'acide phosphotungstique.*

Le produit alcoolique évaporé est simplement repris par l'eau. On ajoute une goutte d'acide fluorhydrique et on provoque ainsi la formation d'un précipité abondant. On neutralise par du carbonate de chaux et on filtre.

Le liquide limpide est essayé sur un chien et constaté extrêmement actif.

On ajoute alors au produit un peu d'acide phosphotungstique et on filtre. Le précipité très pur, blanc, adhérent au filtre, très bien lavé, est mis en contact avec de la baryte et l'on constate encore le dégagement de cette odeur particulière et éthérée. On reprend par l'eau, on filtre, on ajoute du carbonate de soude, on filtre. On obtient ainsi un liquide clair peu coloré.

G XVIII. — 18 kilog., avec une quantité de liquide correspondant à environ 100 grammes d'actinies présente des effets éclatants de thalassine; il tousse, éternue, se gratte sans interruption, se roule par terre, rougeur intense aux yeux, aux lèvres. La peau du ventre, un quart d'heure après l'injection, présente de véritables pustules érythémateuses. La face est toute gonflée et par suite l'animal est presque aveugle. Une heure après, les phénomènes tendent à s'amender. Ils ont presque disparu le lendemain.

Néanmoins les quantités de liquide obtenues dans ces

conditions sont relativement peu importantes ; les substances organiques qui y sont dissoutes sont en quantité extrêmement minime.

Dans une dernière série de recherches, nous avons essayé de fractionner la précipitation par l'acide phosphotungstique. La solution alcoolique est encore évaporée, traitée par l'eau, l'acide fluorhydrique, le carbonate de chaux, filtrée, exactement de la même façon que dans le cas précédent.

On ajoute alors au liquide une petite quantité d'acide phosphotungstique et on obtient un précipité A, on filtre. Dans le liquide filtré, par l'addition d'une nouvelle quantité d'acide phosphotungstique on obtient un précipité B, et on continue de même pour des précipités C et D.

On les traite tous quatre de la même façon par la baryte, l'eau et le carbonate de soude, et l'essai systématique sur 4 chiens donne les résultats suivants :

Précipité A. — Actif, les démangeaisons apparaissent lentement, mais l'animal éternue, se gratte, se frotte contre les murs.

Précipité B. — Actif, mais beaucoup moins que le précédent. La dose employée est triple que dans le cas précédent et les phénomènes sont bien moins nets.

Précipités C et D. — Aucun effet.

En résumé nous pouvons conclure que l'acide phosphotungstique donne dans les liqueurs actiniennes un précipité qui entraîne la thalassine. Cette précipitation est presque complète dans les premières fractions précipitées. La thalassine n'est pas le seul poison entraîné.

d) *Essai d'extraction de la thalassine par l'alcool et l'éther en milieu alcalin.* — L'alcool et l'éther seuls en présence de baryte ou de chaux dissolvent la thalassine et la séparent d'un grand nombre d'autres produits. On peut encore par ce moyen arriver à obtenir des liqueurs pruritogènes d'une grande activité et d'une propreté relative.

α) *Essai en milieu barytique.* — 1 kilog. de tentacules

d'actinies est complètement épuisé par l'alcool. Les liquides obtenus sont évaporés et concentrés et la masse sirupeuse restante est traitée par la baryte en petite quantité. On reprend la masse par l'eau, et après filtration le liquide qui passe est très limpide et pas très coloré. On l'évapore alors à presque siccité et on traite le résidu par l'alcool à 95°. Il se précipite alors des matières visqueuses et des sels. Le liquide parfaitement limpide est traité par l'éther. On se débarrasse par filtration du précipité cristallin qui s'est formé. Un cmc. du liquide éthéro-alcoolique équivaut alors approximativement à $0^{kg},5$ d'actinies. La composition de ce liquide éthéro-alcoolique est, au point de vue chimique, la suivante :

	Pour 100.
Cendres	5,4
Chaux	0,32
Matière organique	2,9
Azote	0,7

On évapore alors l'alcool et l'éther, on reprend le résidu par l'eau et on ramène ainsi au même volume.

Un chien de 8 kilog. reçoit 8 cc. de ce liquide, soit environ $0^{gr},5$ d'actinie par kilog.; — démangeaisons extrêmement nettes; très vive agitation, se frotte le museau, se roule par terre, renifle, éternue. — Les phénomènes disparaissent très rapidement.

Un chien de 5 kilog. avec 1 cc. du produit précédent dilué avec 4 cc. d'eau présente encore des démangeaisons manifestes.

Un chien de chasse de 8 kilog. avec le même produit est pris de démangeaisons frénétiques.

Le liquide aqueux provenant de l'évaporation de l'éther et de l'alcool est alors traité par l'ammoniaque. Il se forme un précipité blanchâtre gélatineux insoluble dans l'alcool et soluble dans l'acide acétique. Il est formé presque exclusivement de magnésie. La dissolution de ce précipité dans l'acide acétique provoque sur un chien de berger de 15 kilog. des démangeaisons manifestes.

Un chien mâtin de 11 kilog. reçoit 30 milligrammes de ce précipité

dissous dans de l'acide acétique et présente, lui aussi, des démangeaisons éclatantes.

Les liquides alcooliques provenant du lavage du précipité de magnésie et les liquides dans lesquels cette précipitation a été effectuée sont encore actifs.

Un chien de 20 kilog. avec une dose correspondant à environ 1 gramme d'actinies par kilog. présente des démangeaisons très nettes.

β) *Essai en milieu calcique.* — 8 kilog. d'actinies sont mis en contact avec 8 kilog. d'alcool. On fait bouillir et on épuise complètement par des lavages à l'alcool.

On évapore l'alcool par ébullition dans le vide et le liquide final sirupeux et boueux représente 2 370 cc., dont 1 cc. équivaut à $3^{gr},38$ d'actinies.

Son action totale est donnée par l'expérience suivante :

G XIX. — $6^{kg},500$. A la dose de $8^{gr},52$ par kilog. est pris d'éternuements répétés, de diarrhée, puis d'un abattement extrême, mais ne meurt pas.

G XX. — 35 kilog. Au bout d'une injection de liquide représentant 5 grammes d'actinies, est pris de démangeaisons et de frissons; cinq grammes de plus font redoubler les démangeaisons et les éternuements. 2 grammes de plus provoquent un abattement extrême et un peu d'insensibilité; $2^{gr},5$ encore entraînent l'arrêt du cœur.

La dose mortelle correspond donc à 0,40 d'actinies par kilog.

Cette masse sirupeuse est mise en contact avec de la chaux et un mélange d'alcool absolu et d'éther. Le liquide est évaporé dans le vide, la masse reprise par l'eau donne d'une part un précipité qui reste sur le filtre, d'autre part un filtrat.

Le produit qui est sur le filtre, émulsionné parfaitement dans l'eau, est injecté à :

G XXI. — $5^{kg},500$, reçoit la quantité correspondante à 50 grammes d'actinies, ne présente aucun phénomène.

Le liquide est alors précipité par le carbonate de soude, redissous dans l'acide acétique, évaporé à siccité, repris par l'eau en présence d'une goutte d'acide acétique. On obtient un liquide clair renfermant 1 p. 100 d'extrait.

G XIV. — 14 kilog. Reçoit 6 cc. de cette solution, ne présente pas de démangeaisons, mais paraît particulièrement hébété.

G XXII. — 18 kilog. Avec 5 cc. de la même solution présente des démangeaisons frénétiques, soit par kilog. à la dose de $0^{gr},0027$ d'extrait sec.

e) *Purification de la thalassine par évaporation et précipitations successives par l'alcool et l'éther.* — Lorsque l'on pratique sur les liqueurs actiniennes des évaporations et des précipitations successives par l'alcool et l'éther, on arrive tout d'abord à séparer grossièrement 3 produits :

1° Un produit incolore en très petite quantité que l'on ajoute à la masse totale du résidu;

2° Une masse abandonnant par précipitation par l'alcool absolu de grandes quantités de chlorure de sodium et des principes huileux noirâtres;

3° Enfin une masse résiduelle, formée de principes huileux d'aspect analogue aux précédents. Ce produit bouilli avec de l'alcool abandonne des masses solides, et le filtrat a été trouvé inactif par des essais successifs pratiqués sur 3 chiens.

Au contraire, en se servant de la masse n° 2 dont une petite quantité est, après élimination complète de l'alcool, dissoute dans un peu d'eau et filtrée, nous observons alors sur un chien les phénomènes suivants :

G XXIII. — Caniche de $18^{kg},2$ présente après injection de ce produit une très vive agitation, des démangeaisons furieuses; il se secoue les oreilles et se gratte avec rage.

f) *Purification de la thalassine par précipitation des substances insolubles dans l'eau.* — Les liqueurs alcooliques sont

alors, dans ce cas, distillées dans le vide, mais on a soin de remplacer l'alcool au fur et à mesure qu'il s'en va par des quantités d'eau équivalentes. On obtient ainsi :

1° Une couche semi-huileuse noirâtre adhérente à un filtre Chardin;

2° Un liquide très trouble que l'on additionne d'une petite quantité de chlorure de calcium et de fluorure de sodium qui, par la formation du précipité de fluorure de calcium permettent une filtration parfaite. Finalement on obtient ainsi un liquide limpide légèrement jaunâtre. Ce liquide est injecté à :

Un chien de 17 kilog., après 10 cc., présente de faibles démangeaisons, une agitation extrêmement vive, une selle solide; avec 10 cc. de plus, les démangeaisons sont beaucoup plus marquées, le chien tousse et essaie de cracher; une selle demi-solide. Enfin avec 10 cc. de plus, les phénomènes deviennent extrêmement intenses, le chien se roule par terre et semble en proie à des démangeaisons atroces.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces essais qui nous ont donné, ainsi qu'on a pu le voir, un certain nombre d'indications sur les propriétés de la thalassine, mais qui ne nous ont pas conduit à la préparation d'un corps déterminé.

g) *Préparation de produits cristallisés jouissant de propriétés pruritantes.* — Lorsque l'on précipite les liqueurs actiniennes concentrées par l'alcool et que l'on répète plusieurs fois ces précipitations d'une façon méthodique on parvient à isoler des substances cristallisées jouissant de propriétés pruritantes.

Les liquides provenant du traitement initial des actinies par l'alcool sont évaporés à consistance sirupeuse.

On mélange cette masse noire et épaisse avec une certaine quantité d'alcool absolu et on obtient une huile noire insoluble restant au fond du vase tandis que le liquide alcoolique qui surnage, d'une couleur rouge foncé, est parfaitement limpide. On décante et on filtre. On évapore de

nouveau à consistance sirupeuse et une petite fraction du produit ainsi obtenu est dilué dans l'eau et injecté à :

Série H.

H I. — 10^{kg},500. Le chien présente des démangeaisons extrêmement vives. Il se frotte frénétiquement le museau par terre en même temps qu'il manifeste la plus vive agitation. C'est ainsi que, le museau frottant sur le sol, il parcourt sans arrêt tout le laboratoire.

Le produit est de nouveau précipité par l'alcool qui donne encore naissance à des huiles noires et visqueuses mélangées à des sels, et à un liquide rouge qui surnage; on fait subir encore à ce liquide le même traitement que précédemment, et on le répète plusieurs fois. Lorsqu'il n'y a presque plus élimination d'huile, on constate l'apparition par refroidissement d'un précipité très légèrement cristallisé qui, par filtration, se dépose à la surface des filtres.

Ces flocons légers dissous dans l'eau donnent une solution claire et jaunâtre.

H II. — 7 kilog. Avec 0^{gr},01 manifeste une agitation extrêmement vive, il se gratte, éternue, se frotte contre les objets et les personnes, tousse, etc. La démonstration est évidente et les effets sont éclatants.

Les produits jaunâtres sont traités par dissolution dans l'alcool chaud et cristallisation par refroidissement. Au bout de 2 ou 3 cristallisations on obtient finalement de jolies paillettes nacrées, parfaitement blanches, solubles dans l'alcool chaud, moins solubles dans l'alcool froid, extrêmement légères, solubles dans l'eau.

h) *Essai physiologique des produits obtenus par cristallisation dans l'alcool.* — Quatre centigrammes de ce produit sont dissous dans 40 centimètres cubes d'eau de telle sorte que 1 cmc. renferme 1 milligramme du produit.

On injecte cette solution le jour même à un certain nombre de chiens, qui donnent les réactions suivantes :

1° H III. — Chien mâtin genre Fox, de 8^{kg},500, reçoit 1 cc. soit 1 milligramme de substance en tout et 0^{mil},1 par kilo. — Après 2 cc. envi-

ron, l'animal présente des phénomènes extrêmement nets. Il se gratte, éternue frénétiquement, secoue la tête, etc.

H IV. — Petite chienne, terrier-basset, de 6 kilog. reçoit 5 centimètres de la solution précédente diluée dans dix fois son volume d'eau, soit en tout $0^{mil},5$ et $0^{mil},1$ par kilog. Les phénomènes sont lents à se produire et douteux, et l'injection de 1 cc. de la solution mère provoque l'apparition de quelques phénomènes moins marqués et moins nets que dans le cas précédent.

H V. — Chien loulou à poils longs (très effrayé) reçoit 1 cc. de la solution mère, ce qui provoque chez lui quelques phénomènes atténués.

H VI. — Chien braque à poils courts de 19 kilog. reçoit d'emblée 5 cc. d'une solution à 1 p. 100. Le chien est très excité, comme tous les autres d'ailleurs, il court en reniflant par terre, mais il ne se gratte pas, au moins tout de suite. Le lendemain, les démangeaisons semblent un peu plus fortes. On lui injecte alors une nouvelle dose de 5 cc.; dose qui ne paraît pas plus efficace que la première.

H VII. — Chienne braque terrier de $23^{kg},500$, avec 5 cc. ne présente que des effets douteux et faibles, le chien ne paraît d'ailleurs même pas sensible à l'injection de 1 cc. d'extrait glycériné primitif, même après une demi-heure.

H VIII. — Chien mâtin terrier, 10 kilog. avec 1 cc. de la solution au millième ne présente que quelques effets très douteux.

Enfin une chienne fox de $5^{kg},500$, reçoit 1 cc. puis 4, de solution, sans présenter aucun effet.

H IX. — Mâtin de 10 kilog. reçoit 5 cc. de la solution au millième (en présence d'une petite quantité de carbonate de soude); agitation, le chien court le nez par terre; s'ébroue un peu; quelques grattements. Avec 10 cc. de plus les mêmes phénomènes se produisent mais un peu plus accentués : l'animal se frotte contre nous et semble de plus en plus excité; 10 cc. de plus font augmenter encore les phénomènes, on croit remarquer l'érection des bulbes pileux du museau inférieur.

H X. — Chien mâtin de $12^{kg},500$ reçoit 2 cc. de la même solution soit 0,00015 par kilog. de produit cristallisé. Éternuements; le museau rougit, l'animal est très excité, se gratte énergiquement, fait le chariot, se roule par terre, se frotte le museau avec ses deux pattes. Les phénomènes sont éclatants.

H XI. — Chienne basset de 12 kilog. reçoit 2 milligrammes de produit. L'animal ne présente tout d'abord que peu de chose : il se secoue la tête ; puis au bout d'un certain temps les démangeaisons se produisent éclatantes : le chien ne cesse pas de se gratter.

H XII. — Chien de chasse braque de 9^{kg},500, reçoit d'emblée 1 cc. de substance cristallisée. Très rapidement l'agitation est intense, les démangeaisons éclatent; le chien se frotte le museau contre le sol; il éternue, fait le chariot, se gratte, etc., manifestations érectives manifestes.

Les essais suivants sont faits avec une solution du même produit mais préparés à une concentration double, soit 2 grammes par litre.

H XIII. — Petit chien mâtin poil ras de 7 kilog. reçoit 18 cc. de cette solution, soit 5 milligrammes par kilog.

Immédiatement l'animal présente des démangeaisons violentes et répétées, il se gratte alternativement les deux côtés du corps avec la patte correspondante, il se frotte le museau, se gratte et se mordille le dos.

H XIV. — Grande chienne braque de 17^{kg},8, reçoit 1 cc. de la même solution soit environ 1 dixième de milligramme par kilog.

Les phénomènes sont lents à apparaître; nuls au début ils augmentent progressivement jusqu'à se manifester sous la forme de démangeaisons bien marquées au dos et sur le côté du corps.

H XV. — Chien genre espagnol à longs poils de 22 kilog., reçoit 12 cc. de la solution à 2 p. 1 000.

Les démangeaisons provoquées sont très fortes, l'animal se gratte frénétiquement, se frotte le museau avec ses pattes, etc.

H XVI. — Chien genre petit Saint-Germain de 7^{kg},5, reçoit 37^{cc},5 de la solution à 2 p. 1 000; l'animal présente des manifestations très violentes : en particulier les phénomènes érectifs sont si marqués que l'animal pratique un coït rectal avec un autre chien (N. VII). Ce dernier avait reçu de la congestine et par suite présentait un état d'abattement très profond l'empêchant de réagir contre cet acte.

H II. — Chien de 7 kilog., reçoit 28 cc. de cette même solution, soit 8 milligrammes par kilog. L'animal ne présente aucun phénomène.

H XVII. — 12^{kg},500, reçoit des doses progressives de produit cristallisé. Celui-ci dissous dans l'eau à la dose de 0^{gr},1 p. 100 est injecté par petites fractions de 4^{cc},5 à la fois. L'animal après 4^{cc},5 se gratte mais faiblement. Les phénomènes augmentent après la deuxième : il est agité et éternue. Les troisième et quatrième injections ne semblent plus avoir aucune action.

Soit en tout 12 milligrammes et 0^{gr},001 par kilog.

H XVIII. — Fox de 6^{kg},500 reçoit 0^{gr},001 de produit cristallisé. Il présente quelques traces de démangeaisons. Mais il semble que la peau rougit. Le lendemain l'animal est un peu hébété, il se gratte un peu; il a encore la peau des oreilles très rouges.

H XIX. — $9^{kg},5$, reçoit $0^{gr},0005$ par kilog. Les phénomènes sont d'une netteté extraordinaire. Il s'agite, court, se lèche les bouts des pattes ; ne sait où aller. Se roule par terre et semble affolé. Il pousse de sourds gémissements. Les phénomènes persistent pendant une demi-heure.

H XX. — Chien de 5 kilog. reçoit $0^{gr},005$ par kilog. Les phénomènes sont éclatants : démangeaisons, éternuements, grattements, toux, agitation. Au contraire H XX (*bis*) chien du même poids avec 0,02 par kilog. ne présente que peu de chose.

H IX. — 10 kilog., déjà injecté antérieurement reçoit 0,0025 par kilog. éternuements rares, grattements, en somme peu de chose.

H X. — Déjà injecté antérieurement, 12 kilog., reçoit 0,00015 par kilog., présente au contraire des phénomènes très nets, éternuements, grattements énergiques, l'animal fait le chariot et se roule par terre.

H XXI. — 20 kilog. reçoit 0,0005 par kilog., et ne manifeste aucune réaction.

H XXII. — $13^{kg},7$ avec 0,0001 par kilog., présente des démangeaisons éclatantes. Il se secoue les oreilles, se gratte, éternue. Les manifestations sont encore sensibles le lendemain.

H XXIII. — Reçoit 0,00013 par kilog. et présente des phénomènes très nets. Il se gratte frénétiquement l'oreille, éternue, se roule par terre, etc.

Enfin dans l'expérience suivante nous avons recherché systématiquement et aussi exactement que possible la limite minima de la sensibilité de ce produit et cela en diminuant progressivement les doses ; 2 gr. de produit cristallisé sont dissous dans 100 cc., chaque centimètre cube représente donc 0,02.

H XXIV. — Chien terrier anglais de $5^{kg},5$ reçoit $27^{cc},5$, soit 0,1 par kilog. L'animal paraît avoir des démangeaisons au bout des pattes entre les doigts, qu'il se lèche sans cesse. Il a l'air très abattu et les phénomènes sont peu marqués. Mort trois mois après.

H XXV. — Chienne terrier anglais de 7 kilog. reçoit $17^{cc},5$, soit 0,05 par kilog. Il présente la plus vive agitation, il secoue frénétiquement les oreilles. Éternuements, démangeaisons.

Une demi-heure après, paraît un peu abattu. Mort deux mois et demi après.

H XXVI. — Chien terrier de 7 kilog. reçoit $3^{cc},5$ de la solution, soit 0,01 par kilog. Il se secoue immédiatement les oreilles. Déman-

geaisons frénétiques et continuelles, agitation extrêmement vive, puis abattement. Mort trois mois après.

H XXVII. — Chien terrier de 7kg,500 reçoit 2 cc., soit 0,005 par kilog. Démangeaisons violentes : l'animal se secoue la tête et les oreilles, éternue, se gratte, se frotte le museau, présente encore des démangeaisons très vives, un mois après.

H XXVIII. — Chien mâtin poil ras de 9 kilog. reçoit de la même solution après dilution une quantité correspondante à 0,001 par kilog. Le chien se secoue : éternuements violents et répétés; l'animal se gratte et présente de violentes démangeaisons à l'anus.

H XXIX. — Chienne de chasse mâtin de 10kg,500 reçoit 0,0001 par kilog. : elle se secoue la tête, mais ne présente plus aucun effet. Morte trois mois après.

Si nous cherchons à résumer l'ensemble de ces expériences nous voyons que nous avons obtenu les résultats suivants :

Série H.

	Milligr. par kgr.	Effets.		Milligr. par kgr.	Effets.
III . . .	0,1	Très nets.	XXII. . .	1,0	Éclatants.
IV. . . .	0,1	Atténués.	XXVIII. .	1,0	—
VIII. . .	0,1	Douteux.	XXIII . .	1,3	Très nets.
XIV. . .	0,1	Très nets.	X. . . .	1,5	Éclatants.
XXIX . .	0,1	Rien.	IX. . . .	2,5	—
X. . . .	0,15	Éclatants.	IX . . .	2,5	Douteux.
VII . . .	0,2	Rien.	XIII. . .	5,0	Éclatants.
XI. . . .	0,2	Très nets.	XX . . .	5,0	—
XVIII . .	0,2	Rien.	XXVII. .	5,0	—
XI. . . .	0,5	Atténués.	II. . . .	8,0	Rien.
XIX. . .	0,5	Très nets.	XVI. . .	10,0	Éclatants.
XIX. . .	0,5	Rien.	XXVI.. .	10,0	—
XII.. . .	1,0	Éclatants.	XX *bis*. .	20,0	Rien.
XV.. . .	1,0	Très nets.	XXV. . .	50,0	Très nets.
XVII. . .	1,0	Nets.	XXIV . .	100,0	Rien.

Nous voyons donc que jusqu'à 0,05 et même quelquefois 0,01 les effets bien que très nets dans certains cas sont loin d'être certains dans beaucoup d'autres. C'est entre 1 milligr. et 10 milligr. par kg. que les effets sont en général les plus beaux. A des doses très élevées nous voyons les accidents

s'atténuer, voire même disparaître. Nous avions déjà observé des résultats analogues avec des produits alcooliques concentrés : tel a été, par exemple, le cas du chien G II.

j) *Propriétés et nature des produits cristallisés pruritants.* — Ainsi que nous l'avons dit plus haut, ce sont des produits blancs cristallisés en petites paillettes nacrées très légères, solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, solubles dans l'alcool chaud, les cristaux fondent vers 170°. A 200° en vase clos, ils se subliment partiellement en donnant, outre des produits pyrogénés brunâtres, des dérivés amidés reconnaissables à leur odeur et de l'ammoniaque. *Les solutions ne précipitent, ni par l'acide phosphotungstique ni par l'iodure ioduré de potassium.* Elles ne précipitent pas non plus par le chlorure de platine et l'azotate d'argent.

Le produit soumis à l'analyse donne comme composition :

Carbone.	54,8
Hydrogène.	9,8
Azote	10,2

L'ensemble des réactions et la composition chimique rappellent exactement les propriétés et la composition de la leucine.

Nous avons vu que la *thalassine*, nom par lequel nous désignons le produit pruritant actif, se colle sur un grand nombre de précipités, en particulier, sur les précipités amidés à base d'acide phosphotungstique, sur les précipités de fluorure de calcium même dans certains cas; la thalassine est fixée de même par le noir animal.

Si d'autre part nous considérons les doses relativement élevées qu'il faut injecter de ces produits cristallisés, tandis que certaines solutions préparées par d'autres méthodes étaient actives à des doses beaucoup plus faibles de matières organiques, il semble bien que ces produits ne constituent pas encore la thalassine pure, mais bien de la leucine imprégnée de ce produit pruritant.

Cette considération nous est encore confirmée par ce fait

que, dans certaines expériences, les premières cristallisations étaient toujours plus actives que les dernières. Enfin dans des produits analogues retirés des crevettes, la caractérisation de la leucine a encore été plus nette peut-être [1].

Néanmoins au point de vue physiologique nous devons considérer ces produits comme des corps cristallisés jouissant de la propriété de provoquer des démangeaisons intenses, des phénomènes sternutatoires violents, une vive agitation accompagnée souvent d'excitations génésiques, de l'œdème et de la congestion des muqueuses et des fosses nasales, quelquefois des éruptions cutanées.

k) *Essai de séparation de la thalassine dans les précipités calciques.* — Nous avons encore cherché à fixer la thalassine sur des précipités calciques à la façon d'une diastase.

C'est ainsi que nous nous sommes fait envoyer des tentacules d'actinies dans des solutions de fluorure de sodium à 6 p. 100. Les tentacules broyés et la masse filtrée, on obtenait un magnifique liquide fluorescent sur les propriétés duquel nous aurons à revenir. Mais dans ce liquide on peut déceler la thalassine et on peut obtenir des liquides renfermant peu de matières organiques et cependant actifs.

Le liquide fluorescent est additionné de chlorure de calcium; il se produit un précipité abondant; on filtre et le liquide qui passe est légèrement verdâtre, limpide, riche en matières organiques. Il ne contient pour ainsi dire plus de matières albuminoïdes : il ne précipite presque plus par l'acide azotique et par l'alcool.

JI. — 7kg,500. Après injection de 5 cc. de ce liquide, ne présente aucune manifestation de quelque ordre que ce soit.

Le précipité de fluorure de calcium très abondant est alors traité par l'alcool à 50 p. 100 au bain-marie. On filtre à nouveau, on évapore l'alcool et on injecte au chien une quantité correspondante à la première injection. On a alors des démangeaisons éclatantes. Les effets sont incontestables.

1. La leucine ordinaire essayée de la même façon ne provoque aucun phénomène analogue.

Nous avons obtenu des résultats analogues avec le phosphate de chaux.

En effet, dans des solutions aqueuses provenant de la distillation de l'alcool d'actinies et de la reprise du précipité par l'eau, nous déterminons par l'addition de chlorure de calcium et de phosphate de soude la formation d'un précipité de phosphate de chaux. Ce précipité bien lavé à l'alcool, puis à l'eau froide, est traité par l'eau bouillante, filtré, injecté à un chien.

J II. 11^{kg},700. Se gratte, démangeaisons manifestes, vive agitation.

Le liquide est alors précipité par l'alcool absolu, donne un précipité relativement faible, riche en matière minérale, injecté à :

J III. — Griffon de 4 kilog., présente d'abord quelques vomissements et défécations, puis démangeaisons frénétiques, se gratte sans interruption et change alternativement de côté pour se gratter.

Un précipité de phosphate de chaux provoqué dans la solution alcoolique mère donne les mêmes résultats. Le précipité bien lavé à l'alcool est traité par l'eau bouillante et le soluté bien transparent jaune clair est alors injecté.

J IV. — 8 kilog., présente avec une dose très faible une agitation extrêmement vive, des éternuements répétés et violents, il se frotte le museau avec sa patte. Effets éclatants.

Enfin nous avons cherché à fixer la thalassine sur certaines albumines. A cet effet une solution de leucine active est chauffée à 100° avec un peu de sérum de chien et on filtre pour se débarrasser du coagulum. Un cc. de la solution correspond à environ un milligr. de produit cristallisé.

J V. — L'injection de 10 cc. de ce liquide à J V, chien de 6 kilog., amène l'apparition de démangeaisons faibles, mais nettes. Deux mois après, l'animal présentait encore des manifestations urticantes.

Comparativement J VI, 7 kilog., reçoit la même dose du même produit sans sérum. Les mêmes phénomènes de démangeaisons peu intenses, mais nets se produisent, éternuements, grattements, etc.; un mois après il est très malade, presque mourant; on l'alimente à la viande crue, il survit.

En somme, dans ces conditions l'albumine ne fixe pas la

thalassine. Nous reviendrons sur cette action des sérum-albumines, lorsque nous nous occuperons de quelques tentatives de sérothérapie relatives à la thalassine.

IV. — RECHERCHE ET ÉTUDE DES POISONS CONGESTIVANTS

Bien que nous ayons décelé dans l'alcool l'existence de ces produits, que pour plus de facilité nous appelons *congestines*, nous les avons étudiés et préparés plus commodément en nous servant de tentacules d'actinies, que l'on recueillait et que l'on conservait dans des solutions de fluorure de sodium à 8 p. 100. Dans ces conditions aucune altération microbienne n'était à craindre et nous évitions toute coagulation de matière organique.

Les tentacules d'actinies sont placés dans une solution à 8 p. 100 de fluorure de sodium. Broyées et intimement mélangées avec la solution de fluorure par un passage dans une essoreuse électrique, la masse est abandonnée à la filtration. Les liquides, qui passent d'abord troubles, ne tardent pas à se clarifier, surtout si l'on a soin d'ajouter à la masse un peu de chlorure de calcium. Les liquides finalement passent absolument limpides, d'une admirable fluorescence verte par réflexion, rougeâtre par transparence.

Le liquide total est alors précipité par 4 fois son volume d'alcool à 90°. Le précipité qui se forme tombe rapidement au fond du vase; on décante et le précipité est jeté sur un filtre; on exprime et on sèche.

On le fait alors digérer dans une solution de carbonate de soude à 0,5 p. 100, où il se dissout en presque totalité. On filtre : le liquide qui passe est fluorescent.

Cette fluorescence disparaît par l'addition de quelques gouttes d'acide nitrique. La chaleur trouble légèrement le liquide; ce trouble est plus grand en présence d'un acide, en particulier de l'acide nitrique.

Les solutions de congestine ainsi préparées contiennent une matière azotée. Si l'on cherche quelle est alors la composition de ces solutions à ce point de vue, on trouve que 100 grammes de liquide contiennent :

	grammes.
Matières organiques. . . .	2,9
Azote	0,329

Par conséquent 1 gramme de matières organiques correspond à 0,117 d'azote.

a) *Action physiologique de la congestine en injection intraveineuse.* — Les solutions de congestine préparées ainsi que nous l'avons dit plus haut possèdent des propriétés physiologiques particulières, que nous avons entrevues précédemment.

Le précipité par l'alcool représente une masse que l'on dissout, ainsi que nous le disions, dans une solution de carbonate de soude à 0,5 p. 100. La proportion du précipité sec mis en contact avec le liquide est de 5 p. 100 de ce dernier. On filtre avec soin la dernière solution.

K I. — Chien de 7^{kg},600, reçoit d'une solution à 5 p. 100 de congestine dans du sérum artificiel, 10 cc. injectés en deux fois. L'animal cherche l'obscurité, vomissements, diarrhée; très affaibli il finit par mourir 3 heures après le début de l'injection. A l'autopsie on observe un estomac extrêmement rouge, une congestion intestinale intense, une congestion de la plèvre et du médiastin.

K II. — De 8 kilog., reçoit de même 10 cc. de ce produit; quelques minutes après l'injection, on observe déjà des troubles violents dans la démarche; il ne peut que difficilement remuer la patte et est atteint de paraplégie. L'animal est dans une sorte d'hypnose et ne présente que quelques vomissements et un peu de défécation. La respiration devient rare et difficile. Le cœur est lent. Puis la respiration s'arrête. Le chien est mort en un quart d'heure environ. Mêmes symptômes que le précédent à l'autopsie.

K III. — De 10 kilog., reçoit 0,083 par kilog. de matière solide. Immédiatement diarrhée très abondante, vomissements, stupeur, etc., demi-insensibilité. Mort en 2 heures.

K IV. — 10 kilog., reçoit 0,083 du même produit. Mêmes phénomènes très graves, diarrhée et vomissements. Survit néanmoins le lendemain,

quoique très malade. Totalement insensible, reste cependant debout sans se rendre compte de ce qu'il fait, ne retire pas les pattes lorsque l'on marche dessus. Il ne peut même pas boire, meurt 20 heures après l'injection.

K V. — De 8 kilog., reçoit 10 cc. d'une solution de congestine à 5 p. 100 dans le bicarbonate de soude; il présente encore les mêmes phénomènes d'hébétude, vomissements, défécation, dilatation des pupilles; il meurt dans la soirée.

K VI. — De 16 kilog., reçoit 4 cc. du même liquide; il présente alors des démangeaisons féroces et tous les phénomènes consécutifs à l'injection de thalassine, avec en plus de la diarrhée et des vomissements.

K VII. — De 14 kilog., reçoit $3^{cc},5$ et présente encore des démangeaisons assez vives et de la diarrhée. Ces deux derniers meurent au bout de 15 heures.

Nous devons constater qu'en outre de la congestine il existe encore dans ces produits une certaine proportion de thalassine, ce qui ne saurait nous étonner étant donnés sa solubilité relativement faible dans l'alcool concentré et froid et aussi son facile entraînement par beaucoup de précipités. Mais toute la thalassine n'est pas entraînée; il en reste encore de grandes proportions dans les liquides provenant de cette précipitation.

L. — Reçoit une très petite quantité soigneusement débarrassée de l'alcool par évaporation dans le vide. Il présente des manifestations très nettes de prurit. Il se frotte le museau par terre, se roule à maintes reprises, se gratte partout et sans interruption : les phénomènes sont absolument nets et éclatants.

b) *Action de la chaleur sur la congestine.* — Nous avons recherché avec différentes solutions de congestine quelle était l'action de la chaleur sur ces solutions et nous résumons nos résultats dans les 3 expériences suivantes.

Expérience I. — La solution de congestine primitive globale telle qu'on l'obtient par broyage des actinies en présence de solution fluorée est chauffée au bain-marie à l'ébullition pendant un quart d'heure, puis diluée dans 6 fois son volume d'eau. On injecte $7^{cc},5$ de ce produit.

M I. — Épagneul de $4^{kg},5$, vomissements immédiats et abondants. Chien très malade, mort le lendemain.

Exp. II. — Une solution de congestine primitive globale est laissée au bain-marie à 80° pendant trois quarts d'heure environ, on filtre et on précipite le liquide par 3 volumes d'alcool. On redissout dans l'eau ce précipité gommeux sous la forme d'un liquide rougeâtre non fluorescent et on l'injecte à M II à des doses croissantes. Dès les premiers cent. cubes l'animal est pris de démangeaisons furieuses. Il se frotte en particulier le nez contre le sol. A cette crise avec l'augmentation de la dose, succède une période d'abattement et de prostration avec vomissement et défécation : il est inerte et presque insensible. Il meurt 4 heures après le début de l'injection.

Exp. III. — Des actinies conservées dans le chloroforme sont broyées avec de l'eau. Le liquide de macération ainsi obtenu est filtré, précipité par l'alcool, redissous dans l'eau, précipité à nouveau.

Le précipité est mis à macérer avec de l'eau à la température de 60° environ ; on filtre et on a un liquide présentant une magnifique fluorescence verte à dichroïsme rouge.

Chauffé pendant un quart d'heure à 79°-81° le liquide se trouble et après filtration prend une apparence rougeâtre. Traité par l'alcool il donne un double précipité.

a) Un précipité lourd tombant au fond du vase que l'on redissout dans l'eau, donnant naissance à un liquide louche et rougeâtre.

Injecté à M III 9 kilog., produit de la stupeur et un peu de diarrhée : effets relativement très faibles.

b) Un précipité léger restant en suspension dans le liquide, on filtre et le liquide très limpide est après élimination de l'alcool injecté à M IV, 7 kilog., tout de suite très malade. Vomissement, diarrhée liquide, ténesme et coliques, mais cependant pas de phénomènes d'insensibilité. Au bout d'une heure, présente quelques démangeaisons. Il est malade les jours suivants, mais finalement se remet et survit.

c) *Action du noir animal sur les solutions de congestine.* — Nous avons recherché quelle était l'action du noir animal sur les solutions ainsi préparées et nous avons trouvé des résultats analogues à ceux que nous avait donnés la thalassine.

Le liquide fluorescent provenant du broyage des tentacules d'actinies avec une solution de fluorure de sodium est mis à digérer avec du noir animal.

500 grammes de liquide sont ainsi mélangés avec 25 grammes de noir. On filtre et on lave soigneusement à l'eau.

Le noir est alors épuisé par digestion pendant 12 heures avec de l'alcool en présence de carbonate de soude. La même opération est répétée deux fois. Les alcools d'épuisement sont évaporés, et il reste finalement 75 cc. de liquide représentant 500 cc. de produit initial.

Un chien boule de 11 kilog. reçoit 10 cc. de liquide. On observe quelques phénomènes de prurit, mais très vagues, un peu d'excitation, quelques reniflements, quelques rares éternuements. Nuls autres symptômes.

d) *Séparation des différentes congestines d'après leur solubilité dans l'alcool. Étude de la congestine* α. — Nous avons tout d'abord constaté qu'une certaine proportion des matières organiques azotées qui étaient précipitées par l'alcool à 80° était au contraire soluble dans l'alcool à 45 p. 100. Par suite nous avons cherché à épuiser par l'alcool étendu de son volume d'eau les précipités de congestine obtenue par précipitation par l'alcool concentré. Nous avons ainsi obtenu une première substance toxique soluble dans l'alcool que nous désignons sous le nom de *congestine* α par opposition à la congestine insoluble que nous désignerons sous le nom de *congestine* β.

Si nous précipitons alors les solutions alcooliques de congestine α par 3 vol. d'alcool, nous obtenons un précipité dont la composition est la suivante :

Matières organiques.	69,2
— minérales.	30,8

L'action physiologique de la congestine α nous est montrée dans les expériences suivantes pratiquées avec des congestines provenant de différentes opérations.

Par exemple, 40 grammes de congestine sont traités à 40° par 35 cc. d'alcool dilué de son volume d'eau. On filtre et le liquide filtré présente une légère fluorescence.

On évapore ce liquide dans le vide jusqu'à formation

d'un louche, on ramène au volume primitif avec un peu d'eau distillée. Ce liquide renferme 0,64 p. 100 de matières organiques et 0,66 p. 100 de matières minérales.

N I. — Terrier de 10 kilog. reçoit 45 cc. du produit. Il est très malade dès les premiers centimètres cubes injectés. Violente envie de vomir, diarrhée sanguinolente, ténesme, le tout accompagné de phénomènes de prurit. A la fin de l'injection, le chien est de plus en plus malade. Il meurt dans la nuit et à l'autopsie on constate une congestion intense des intestins. Étant donné la composition du liquide, N I a donc reçu $0^{gr},0288$ par kilog. de matières organiques.

N. II. — 11 kilog. Reçoit 14 cc. de congestine α. Extrêmement malade, vomissements très violents; meurt dans la nuit.

N III. — Chien terrier de 6 kilog. Injection de 9 cc. du même liquide, présente des phénomènes très atténués : défécation, pas de vomissements.

N IV. — Fox terrier de 8 kilog., reçoit 8 cc. de congestine; presque aucun phénomène, un peu de défécation.

H VIII. — Chien griffon de 10 kilog., reçoit 20 cc. de la même solution, ne paraît pas malade et ne présente que quelques démangeaisons.

N V. — Chien loulou de $7^{kg},300$, reçoit 30 cc., paraît à peine malade le lendemain, mort le surlendemain.

N VI. — Chien loulou de 10 kilog., reçoit 30 cc. de congestine α. Très malade, diarrhée, vomissements, meurt dans la nuit.

N VII. — Chien de 7 kilog., reçoit 14 cc. du même produit. Très malade, l'animal est dans un état d'hébétude et d'insensibilité absolue (H XVI, injecté le même jour avec de la thalassine, très violemment excité, pratique sur lui un coït rectal que l'animal subit sans résistance), meurt dans la nuit.

H XIII. — De 7 kilog., reçoit 18 cc. du même produit. Également très malade, meurt le surlendemain.

Dans une préparation absolument analogue nous avons obtenu une solution de congestine qui renfermait 0,8 de matières organiques et qui a donné les réactions suivantes :

H IX. — De $9^{kg},500$, reçoit 15 cc., soit 1,6 et 0,0128 de mat. org. par kilog. L'animal est tout de suite très malade, vomissements sanglants. Mort le lendemain.

H X. — 9 kilog., reçoit 11 cc., soit 1,2 et 0,0096 de mat. org. par kilog. Très malade, survit néanmoins le lendemain.

N VIII. — 10 kilog., reçoit 1,6 par kilog. et 0,0128 de mat. org. Assez malade, survit le lendemain et ne paraît même pas très malade. Mort néanmoins le surlendemain.

N IX. — De 12kg,500, reçoit 10 cc. de cette congestine, soit 0,0064 par kilog., à peine malade et survit.

Enfin nous avons cherché à nous débarrasser par dialyse d'une certaine proportion de matières minérales, mais en même temps nous avons augmenté la dilution au point de vue des matière organiques. La congestine α, dans ces conditions, constitue une solution renfermant seulement 0,5 p. 100 de matières organiques.

N X. — 10 kilog., reçoit 10 cc. de ce produit et présente des effets absolument nets : diarrhée, vomissements, affaissement général, quoique pas très prononcé, puis démangeaisons éclatantes, extrêmement violentes. Mort dans la nuit.

N XI. — 7 kilog., reçoit 7 cc., peu d'effets : un peu de somnolence et de stupeur. Une nouvelle injection de 7 cc. amène des vomissements. Mort dans la nuit.

N XII. — De 5 kilog., reçoit 10 cc. du même produit. Mêmes phénomène de diarrhée et d'abattement. Mort le lendemain.

N XIII. — 8kg,500, reçoit 10 cc. du même produit, mêmes phénomènes. Mort le lendemain.

La toxicité de la congestine α peut être résumée de la façon suivante :

Série N.

	Gr. par kgr.					Gr. par kgr.			
I.. .	0,0288	Mort	6	heures.	XIII .	0,0120	Meurt.	6	heures.
V. .	0,0256	—	48	—	XII .	0,0100	—	24	—
VI. .	0,0192	—	6	—	X . .	0,0096	Survit.		
H XIII.	0,0160	—	48	—	III. .	0,0096	—		
VII .	0,0128	—	6	—	II . .	0,0082	Meurt.	6	heures.
H IX. .	0,0128	—	24	—	IX. .	0,0064	Survit.		
VIII.	0,0128	—	48	—	IV. .	0,0064	—		
H VIII.	0,0128	—	48	—	X . .	0,0050	Meurt.	6	heures.
					XI. .	0,0050	—	6	—

Nous voyons que la toxicité moyenne subit évidemment quelques variations, mais elle oscille entre 0,005 et 0,010 par kilogr.

e) *Préparation et propriétés de la congestine* β. — A côté de la congestine α formée par les fractions solubles dans l'alcool à 50 p. 100, se trouve la congestine β insoluble dans ces conditions, représentant une proportion beaucoup plus grande du produit initial. La préparation de la congestine β se fait méthodiquement de la façon suivante.

Les solutions fluorescentes provenant directement de la filtration des liquides fluorés de broyage des actinies sont précipitées une première fois par 4 fois leur volume d'alcool; on décante et on filtre; on redissout dans une petite quantité d'eau et on précipite à nouveau par 4 volumes d'alcool.

Le produit séché est alors traité par l'alcool à 50 p. 100 qui dissout la congestine α, puis redissous dans l'eau et précipité par 5 vol. d'alcool. Ce précipité final qui constitue la congestine β est, lorsqu'on veut l'employer, redissous dans l'eau avec laquelle il forme une solution légèrement fluorescente. Dans les essais qui suivent, la solution est préparée en dissolvant $6^{gr},08$ dans 250 cc. d'eau : elle renferme par centimètre cube $0^{gr},0132$ de matières organiques et $0^{gr},0111$ de fluorure de sodium.

Série O

O I. — Chienne de 5 kilog. reçoit 8 cc. 2 de ce produit : défécation immédiate, vomissements très intenses. L'animal d'abord triste devient de plus en plus malade. On injecte à nouveau 11 cc.; l'animal meurt dans la nuit.

O II. — Chien mouton de 4 kilog., très jeune. Après injection de 12 cc. 8, ne présente pas d'effets notables, et reste très gai : il meurt 20 jours après l'injection.

O III. — Chien mâtin de 21 kilog., reçoit 69 cc. du même liquide, vomissements immédiats; l'animal paraît extrêmement triste et abattu. Quoique très malade, il se remet lentement les jours suivants.

H IV. — Petite chienne de $6^{kg},500$ reçoit 12 cc. de la même solution de congestine β, mais purifiée encore et débarrassée du fluorure de sodium

par un peu d'azotate de chaux. Une première injection de 6 cc.5 amène instantanément des vomissements répétés, des efforts violents de défécation, de la titubation et la supression des réflexes. Une nouvelle injection de 10 cc. n'amène pas de nouveaux accidents immédiats, mais l'animal meurt dans la nuit.

O IV. — Chien mâtin de 13 kilog. après une première injection de $0^{cc},5$ ne présente aucun effet, sinon un peu d'abrutissement.

Après des injections successives atteignant un total de 31 cc. soit 2,4 par kilog., il ne se produit rien en dehors de quelques vomissements et d'un peu d'abattement et de tristesse.

Mais le surlendemain il a perdu 600 grammes, sa température est 38°,2, il est triste, marche difficilement; 24 heures après la marche est encore plus pénible, l'animal a de la diarrhée sanguinolente, la température est tombée à 32°,8. Il meurt dans la nuit.

O V. — Chien de $1^{kg},800$, après injection de 15 cc. les phénomènes observés sont : respiration difficile, défécation, vomissements fécaloïdes : il est encore un peu malade le lendemain mais se remet peu à peu.

H XXIII. — $14^{kg},500$, après une injection de 1 cc., de criard, bruyant et agité qu'il était auparavant, devient taciturne et abattu; après une nouvelle injection de 3 cc. il se couche et paraît très malade : défécation, pas de vomissements; 48 heures après l'animal a perdu 2 kilog.

O VI. — Chien mâtin de 10 kilog. après injection de 1 cc. est pris presque immédiatement de démangeaisons frénétiques et d'éternuements répétés.

Une nouvelle injection de 3 cc. amène un abattement profond : le chien se couche et paraît inaminé, puis quelques minutes après il se relève : alors vomissements, défécation et diarrhée; il semble aller un peu mieux, mais les démangeaisons reparaissent.

Si nous résumons cette première expérience, nous voyons que l'on a :

Série O.

	En centigr. par kilo.	
I.	0,530	Mort en 6 heures.
II.	0,420	— 20 jours.
III.	0,400	Survit.
H IV.	0,330	Mort.
IV.	0,330	Mort en 3 jours.
V.	0,260	Survit.
VI.	0,117	—
H XXIII	0,050	—

Nous voyons déjà dans ce premier essai que la congestine β est incomparablement plus toxique que la congestine α.

Dans une autre expérience une solution de congestine β à 0,55 p. 100 de matières oganiques avec 1,65 p. 100 de matières minérales est injectée à :

O VII. — Chien de 9 kilog. à la dose de 2 cc. par kilog. (18 cc. au total).

Défécation, mais pas très malade ; le lendemain ne s'est remis que très partiellement, les urines sont de plus en plus albumineuses ; le surlendemain il est très malade, la respiration est de plus en plus difficile, il meurt dans la soirée.

Mais de tels produits présentent l'inconvénient de renfermer des proportions assez notables de fluorure de sodium dont la toxicité moyenne est voisine de l'exemple suivant :

O VIII. — Gros chien de montagne de 26^{kg},600 reçoit 66 cc. d'une solution pure de fluorure de sodium contenant 25 grammes de sel par litre, soit 1 cc. = 0,20 : Diarrhée intense, un peu de tremblement, pas de vomissement ; mort au bout de 48 heures.

Aussi avons-nous cherché à éliminer cette cause d'erreur aussi complètement que possible.

Dans une première expérience, une solution de congestine β renfermant 0,45 p. 100 de matière organique a été traitée par une quantité suffisante de chlorure de calcium. On filtre pour chasser le fluorure insoluble ainsi formé.

O IX. — Chien griffon de 10 kilog. reçoit 40 cc. de ce liquide, soit 4 par kilog. ; présente des vomissements, de la diarrhée ; mais survit.

O X. — Chienne terrier de 11 kilog. reçoit 66 cc., soit 6 par kilog. — mêmes manifestations, l'animal n'est pas très malade.

Le précipité par le chlorure de calcium est épuisé par une solution à 1 p. 100 de bicarbonate de soude ; et après filtration, le liquide représente environ le dixième du volume initial.

O XI. — Chienne mâtin de 12 kilog. ; reçoit 14 cc. de ce liquide. Vomissements abondants, un peu de diarrhée. Bien que ne paraissant pas très malade, l'animal meurt au bout de 36 heures.

Il semble donc bien qu'une certaine quantité de toxine est entraînée par le fluorure de calcium. Aussi avons-nous renoncé rapidement à ce procédé, et avons-nous essayé par dialyses profondes et répétées d'éliminer aussi complètement que possible toutes les matières minérales.

Avec un premier produit ainsi traité, et renfermant moins de 1 p. 100 de matière minérale et 0,5 de matière organique, nous avons :

O XII. — 4^{kg},500 ; reçoit 11 cc. de la solution. Vomissements ; tout de suite très malade. Mort le lendemain, avec une dose de matière organique de 0,0012 par kilog.

O XIII. — 11^{kg},500 ; ayant reçu antérieurement de la congestine, reçoit 20 cc. du produit. N'est pas très malade, mais présente d'intenses démangeaisons. Mort 48 heures après, avec 0,01 par kilog.

Dans une autre expérience préparée de la même façon, la solution contient 0,45 de matière organique, et 0,5 de matière minérale.

P I. — Chienne de 6^{kg},400 ; reçoit 25 cc. de la solution de congestine ; tout de suite assez malade. Vomissements, défécation, diarrhée sanguinolente. Meurt 3 heures après l'injection, avec convulsions ; 3 cc. par kilog.

P II. — Chien mâtin de 7 kilog. ; reçoit 20 cc. du même produit, et ne paraît pas très malade, mais mort le lendemain.

P III. — Petit chien griffon de 5^{kg},500 ; reçoit 10 cc. de ce même produit. Peu d'effets immédiats, mais, néanmoins, mort le lendemain.

H XI. — Chienne de 11^{kg},500 ; reçoit 35 cc. de congestine. Vomissements, défécation. Morte le lendemain.

H V. — Chien de 7 kilog. ; reçoit 25 cc. de congestine ; pas très malade, quoique défécation. Mort le lendemain.

O X. — Chienne de 10 kilog. ; reçoit 3 cc. ; extrêmement malade. Vomissements immédiats. Morte le lendemain.

P IV. — Chien de $6^{kg},600$; reçoit 8,5 de congestine; peu d'effets immédiats, mais mort le lendemain[1].

En résumé, dans cette expérience où tous les chiens ont succombé rapidement, et où la dose toxique a été dépassée, les quantités de matières organiques et de matières minérales ont été les suivantes :

Série P.

	Cent. cub. par kilogr.	Matière organique par kilogr.	Matière minérale par kilogr.
P I.	3,9	0,01755	0,0185
H V.	3,6	0,01620	0,0180
H XI.	3,0	0,01350	0,0150
P II.	2,9	0,01305	0,0145
O X.	2,9	0,01305	0,0145
P III.	1,8	0,00810	0,0090
P IV.	1,3	0,00585	0,0065

H XXVI. — Chien mâtiné de 5 kilog; reçoit 20 cc. de la même solution de congestine β. Tout de suite très malade. Meurt dans la nuit. A l'autopsie, les intestins sont très rouges.

P V. — Fox terrier de 8 kilog.; reçoit 16 cc. du même produit; malade. Défécation, vomissements. Meurt dans la nuit, en présentant une congestion intense de l'intestin.

Dans les expériences qui suivent, la proportion de congestine dissoute n'était plus que de 0,2 p. 100, les matières minérales représentant sensiblement la même proportion.

P VI. — Chien mouton de $13^{kg},500$; reçoit $3^{cc},5$ de cette solution, soit $6^{cc},25$ par kilog. Un peu de diarrhée, pas très malade. Quelques démangeaisons.

P VII. — Chienne griffon de 13 kilog.; reçoit $6^{cc},5$ de cette même solution, soit 0,50 par kilog. Tout de suite très malade, le chien se couche par terre. Vomissements et diarrhée, puis démangeaisons très fortes. Meurt en 36 heures.

1. Ces chiens n'étaient pas tous exempts d'influences étrangères :
O X avait reçu, 15 jours auparavant, de la congestine.
H XI avait reçu, 8 jours auparavant, de la thalassine.
H V avait reçu, 15 jours auparavant, une première injection de thalassine; 8 jours après une deuxième injection du même produit.
P I, P II, P III, P IV étaient neufs.

P VIII. — Terrier de 13^{kg},500; reçoit 3^{cc},5 du produit, soit 0,25 par kilog. L'animal est abattu, mais ne présente guère que quelques vagues symptômes de démangeaisons.

P IX. — Petit chien de 5^{kg},400; reçoit 1^{cc},25 par kilog., soit 7 cc. Très malade. Diarrhée, vomissements. Meurt dans la nuit.

H XXIII. — 13^{kg},400; reçoit 15^{cc},5, soit 1^{cc},15 par kilog. Très malade, mais survit le lendemain.

P X. — Épagneul de 8 kilog; reçoit, par kilog., 1^{cc},5, soit 0,09 de matières organiques. L'animal a tous les symptômes de la thalassine : il se frotte le museau, se gratte frénétiquement, se roule par terre, etc.

P XII. — Chien de 11 kilog.; reçoit 2^{cc},75 de solution de congestine par kilog., soit 0,016 de matières organiques par kilog. L'animal est tout de suite très malade. Défécation et vomissements.

P XII. — Chien de 11 kilog.; reçoit, par kilog., 2^{cc},75, soit 0,016 de matières organiques. Très malade. Défécation immédiate, ténesme.

P XIII. — Terrier de 5^{kg},500. Avec 0,5 par kilog., soit 0^{cg},08 de matières organiques, ne présente aucune manifestation.

P XIV. — Terrier de 7 kilog.; reçoit 1 cc. par kilog., soit 0^{cg},2 de matières organiques. Démangeaisons extrêmement fortes, toux violente. Symptômes manifestes de la thalassine à haute dose. Un peu de vomissements. Mort 24 heures après.

Enfin, si nous procédons à une dialyse très prolongée avec des solutions initiales très concentrées, nous arrivons à une solution dont la composition est :

	gr.
Matières organiques.	0,068
— minérales.	0,014

Pour l'empêcher de s'altérer, on la conserve avec un mélange de benzine et de chloroforme ayant la densité de l'eau. Au moment de l'emploi, on évapore ces produits par distillation dans le vide, et on dilue le liquide avec deux fois son volume d'eau.

R I. — De 4^{kg},500; reçoit 10 cc. de la congestine β à 0,068 p. 100 diluée au tiers. Le chien est tout de suite très malade. Vomissements et défécations. Mort dans la nuit.

R II. — De 9kg,8; reçoit 22cc,5 du même produit. Vomissements et défécations qui durent toute la nuit. Mort 40 heures après.

R III. — De 6 kilog.; reçoit 6 cc. du produit; il est déjà très malade au bout de 3 cc. Vomissements et diarrhée sanguinolente. 2 heures après l'injection, il est pris de violentes convulsions. Mort 6 heures après l'injection. A l'autopsie, intestins très congestionnés.

R IV. — De 7 kilog.; reçoit 7 cc. du même produit. Très malade. Diarrhée sanglante, avec ténesme. Mourant le lendemain; respiration très lente et espacée; le cœur continue à battre. Mort au bout de 40 heures. A l'autopsie, congestion intense de tout l'intestin, du péritoine et des plèvres.

R V. — De 8kg,500; reçoit 4cc,5 de ce même produit. Assez malade, mais semble se remettre le lendemain. Néanmoins, meurt 18 jours après.

R VI. — De 7 kilog.; reçoit 4 cc. de cette solution. Il n'est pas extrêmement malade. Simplement affaissé, avec un peu de diarrhée sans trace de sang. Il se remet complètement par la suite.

En résumé, cette expérience donne :

	gr.	
R I.	0,045	Mort en quelques heures.
R II. . . .	0,022	— au bout de 40 heures.
R III. . . .	0,017	— en 6 heures.
R IV. . . .	0,017	— en 40 heures.
R V. . . .	0,013	— en 18 jours.
R VI. . . .	0,013	Survit.

Si maintenant nous voulons faire un tableau d'ensemble résumant la toxicité de la congestine β, nous aurons en centigrammes par kilog. :

H XXVI. . .	1,80	Mort.
P I.	1,73	—
H V.	1,62	—
H XI. . . .	1,35	—
H X.	1,30	—
P II.	1,30	—
O VIII. . .	1,10	—
O XII. . . .	1,00	—
P V.	0,90	—
P III. . . .	0,80	—
P IV. . . .	0,58	Mort.
O I.	0,53	—
R I.	0,45	—
O II.	0,42	—
O III. . . .	0,40	Survit.
H IV. . . .	0,33	Mort.
O IV. . . .	0,33	—
N V.	0,26	Survit.
P IX. . . .	0,25	Mort.
R II	0,22	—

P XIV. . . .	0,20	Mort.	O XII. . . .	0,12	Mort.
R III. . . .	0,17	—	R VI. . . .	0,12	Survit.
R IV. . . .	0,17	—	P VIII. . .	0,11	—
P XI. . . .	0,16	Survit.	P VII. . . .	0,10	Mort.
P XII. . . .	0,16	—	P X.	0,09	Survit.
R VII. . . .	0,15	Mort.	P XIII. . .	0,08	—
R V.	0,13	—	P VI. . . .	0,05	—

La toxicité moyenne oscille donc entre 1 et 4 milligr. par kilog.

f) *Action de la congestine en injections hypodermiques.*

Un chien de 9 kg. reçoit sous la peau du ventre en deux endroits différents 20 cc. d'une solution concentrée de congestine β.

L'animal ne présente aucun effet immédiat et se porte très bien le lendemain; mais il est déjà malade et hébété le surlendemain. Il meurt le 3e jour.

Ces effets sont comparables à ceux d'un venin.

g) *Action de la congestine β sur les lapins et les pigeons.* — La congestine β soigneusement préparée et séchée présentant la composition suivante :

Matières minérales.	54,5
— organiques	45,5

est dissoute dans l'eau dans la proportion de 10 grammes pour 250 cc. (1 cc. représentant par suite 0,04 de matière soit 0,018 de mat. org. et 0,022 de mat. minér.). Le liquide est débarrassé du fluorure de sodium par une goutte de nitrate de chaux.

Il est injecté dans ces conditions à 6 lapins.

	gr.		cc.	Soit par kg.
Lapin I. . . .	3 300	Injection de	4	1,2
— II. . .	2 300	—	2,5	1,11
— III. . .	2 410	—	2,0	0,8
— IV. . .	2 550	—	4,0	1,6
— V. . .	2 350	—	1,5	0,6
— VI. . .	2 600	—	2,0	0,8

Ces animaux n'ont pas présenté de symptômes bien marqués et les variations de poids ont été :

Dose par kg.	N°	Poids initial.	Au bout de 24 heures.	Au bout de 4 jours.
1,6	IV. . . .	2 550	2 500	2 450
1,2	I.	3 300	3 150	3 200
1,1	II	2 300	2 200	2 280
0,8	III. . . .	2 410	2 470	2 550
0,8	VI. . . .	2 600	2 420	2 500
0,6	V.. . . .	2 350	2 380	2 520

Dans une autre série nous avons eu :

	gr.		cc.	Soit par kg.
Lapin VII. . .	2 480	Injection de	8,0	3,3
— VIII. . .	1 980	—	10,0	5,0
— IX . . .	1 800	—	12,0	7,0

Dans cette série, au contraire, deux animaux sur 3 ont succombé et le survivant a été très malade.

Dose par kg.	N°	Poids iuitial.	Au bout de 24 h.	Au bout de 8 jours.
3,3	VII. . .	2 480	2 200	2 460
5,0	VIII. . .	1 980	1 760	1 360 { mort le 9e jour.
7,0	IX.. . .	1 800	1 450	Mort au bout de 48 h.

Enfin dans une dernière série d'expériences, nous avons obtenu les résultats suivants :

Congestine en centigr. par kg.

1,95	Mort 16 heures.	0,81	Survit.
1,65	— 3 jours.	0,81	—
1,35	— 2 —	0,78	—
1,05	— 4 —	0,75	—
1,05	— 2 —	0,67	—
0,90	— 2 heures.	0,67	—
0,90	Survit.	0,66	Mort 6 heures.
0,87	—	0,66	Survit.
0,84	—	0,61	—
0,81	Mort 1 jour.	0,60	Mort 1 jour.
0,81	Survit.	0,54	Survit.
0,81	—	0,48	—
0,81	—	0,30	—

Le lapin est donc infiniment moins sensible que le chien à l'action de la congestine.

Enfin nous avons tenté quelques essais sur les pigeons et nous avons trouvé les résultats suivants (par injection intrapectorale) :

			Au bout de 48 heures.	
	grammes.	cc.	grammes.	degrés.
I.	395	1	405	42
II.	365	0,8	385	41,8

(Le pigeon n° II est mort au bout de 12 jours.)

III	440	0,6	380	42,2
IV	420	1,2	450	42,1
V	480	1,6	510	42
VI	320	2,0	350	42

(Le pigeon n° VI est mort au bout de 6 jours).

h) *Action de la chaleur sur la congestine* β. — La congestine β peut être chauffée sans perdre toutes ses propriétés. C'est ainsi que de la congestine β chauffée au bain-marie à la dose de 0,012 et 0,010 amène la mort des animaux (voir expérience p. 26). La congestine peut même être portée à 107° sans perdre toutes ses propriétés.

M III. — De $8^{kg},2$, reçoit 0,015 par kilog. de congestine β chauffée à 107° pendant 6 minutes; l'animal est très malade; vomissements, diarrhée.

M IV. — Reçoit également 0,015 par kilog. du même produit. Il est également très malade.

Tous deux[1] meurent dans les 8 jours.

Enfin un chien neuf meurt par injection de congestine β chauffée à 100°.

R VII. — 17 kilog., reçoit une solution de congestine β portée pendant quelques minutes à 100° à l'autoclave.

La proportion injectée a été de 1 milligr. par kilog. L'animal, tout de suite très malade, meurt dans la nuit.

1. Ces chiens avaient reçu antérieurement des injections de produits actiniens qui avaient modifié leur sensibilité.

V. — MODIFICATIONS DE LA SENSIBILITÉ A LA CONGESTINE SOUS L'INFLUENCE D'INJECTIONS ANTÉRIEURES DE THALASSINE OU DE CONGESTINE[1]

a) *Anaphylaxie et prophylaxie.* — La thalassine possède des propriétés prophylactisantes, et l'injection antérieure de thalassine protège l'animal contre une injection de congestine.

C'est ce que vont montrer les expériences qui suivent.

De la congestine β renfermant 0,068 de matières organiques et 0,014 de matières minérales est diluée de 8 fois son vol. d'eau de telle sorte que 1 cc. = 0,0085.

Trois chiens C I, N IV et R V reçoivent chacun 0,0127 par kilog. R V était neuf.

Quinze jours auparavant C I avait reçu une première injection de thalassine, et, deux mois auparavant, N IV avait déjà été injecté avec de la congestine. Or, quelques heures après la nouvelle injection on observe :

1° C I. — Peu malade, presque rien;

2° N IV. — Très malade, vomissements de sang presque pur;

3° R V. — Défécation et quelques vomissements.

C I survit; N IV meurt 3 jours après; R V 18 jours après.

Dans une autre expérience on injecte à R IV et à J V la même dose d'une congestine β très active, débarrassée de la plus grande partie du fluorure de sodium, soit $0^{gr},017$ de matière organique par kilog. R IV est un chien neuf; J V a reçu deux mois auparavant une injection de thalassine très active qui a déterminé des symptômes bien marqués.

R IV. — Très malade avec diarrhée sanglante et ténesme, meurt au bout de 40 heures.

J V. — Vomissement, défécation, ténesme; démangeaisons furieuses. Le lendemain il va bien. Temp. = 39,6; il mange. Se remet parfaitement par la suite.

1. Voir les divers Mémoires contenus dans ce volume, en particulier Ch. Richet, *Anaphylaxie*, p. 1-18. Voir aussi le mémoire qui suit.

Quinze grammes de congestine β conservée avec un mélange de benzine et de chloroforme et titrant 0,068 de matière organique par cc. sont dilués à 200 cc. après élimination au bain-marie du chloroforme et de la benzine. 1 cc. correspond alors à 5 milligrammes.

On injecte à 4 chiens 2 cc. 5 de cette solution par kilog., soit 0,012 de matière organique.

R VI. — 6^{kg},8, reçoit 16 cc. 5 (injection antérieure congestine), peu de temps après l'injection, diarrhée, ténesme, vomissements. Quelques effets de thalassine, très malade et presque mourant le soir même. Meurt au bout de 40 heures.

T I. — 7^{kg},2, reçoit 18 cc. (chien neuf n'ayant reçu aucune injection antérieure). Assez malade ; vomissements, effets thalassiques très nets, ne va pas trop mal le lendemain et survit.

G XI. — 8^{kg},5, reçoit 20 cc. 5 (chien ayant reçu antérieurement de la thalassine). Le chien paraît peu malade, quelques démangeaisons. Va bien le lendemain et survit.

M III. — 8 kilog., reçoit 19 cc. 2 (chien ayant reçu antérieurement de la congestine). Vomissements déjà sur la table d'injection : tout de suite très malade, mort quelques heures après l'injection.

On injecte alors 2 cc. par kilog. de cette même solution à trois chiens.

X II. — De 7^{kg},5, reçoit 15 cc. (l'animal avait reçu antérieurement de la thalassine de crevette). Malade, mais survit.

H XXV. — 6^{kg},500, reçoit 13 cc. (l'animal avait reçu antérieurement par deux fois de la thalassine ordinaire). Très peu malade et survit.

P X. — 7 kilog., reçoit 14 cc. (l'animal avait reçu antérieurement une injection de congestine β). Tout de suite malade, diarrhée et vomissements, meurt le lendemain.

En résumé :

Chiens ayant reçu antérieurement de la congestine.

R VI . . .	0,012	Meurt.	40 heures.
M III . . .	0,012	—	4 —
P X. . . .	0,010	—	24 —

Chiens neufs.

T I.	0,012	Malade.	Survit.

Chiens ayant reçu antérieurement de la thalassine.

G XI. . . .	0,012	Peu malade.	Démangeaisons. Survit.
H XXV . .	0,012	—	Survit.
P X. . . .	0,010	Malade.	—

Avec une congestine β, dont la composition correspond à :

	P. 100.
Matières organiques.	0,55
Matières minérales.	1,65

on a obtenu, sur quelques chiens, des résultats moins nets, mais néanmoins intéressants :

G IV. — 9kg,8 (ayant reçu de la thalassine un mois auparavant). Reçoit 10 cc. Défécation et léger abattement; bien portant le lendemain.

H IX. — 9kg,5, même observation que pour le précédent, reçoit 5 cc. de congestine, soit 0,5 par kilog. Forte diarrhée, ténesme, mais en somme peu malade et bien portant le lendemain.

H XVIII. — 10 kilog. A reçu antérieurement de la thalassine et de la congestine. Injection de 10 cc., soit 1 par kilog. Très malade : vomissements, défécation, diarrhée, ténesme, écume stomacale sanguinolente. Mort dans la nuit.

O VII. — Chien neuf, 9 kilog. Reçoit 18 cc. de produit, soit 2 par kilog. Défécation, mais pas très malade.

Le lendemain, ne s'est remis que très partiellement; les urines sont albumineuses. Le surlendemain, il est très malade dans l'après-midi, la respiration est très difficile ; il meurt vers le soir.

G III. — (A reçu antérieurement de la thalassine), poids 5kg,5. On injecte 10 cc. de congestine. Il n'est pas trop malade le lendemain; pas d'albumine dans l'urine; il se remet lentement.

En résumé, cette expérience peut être présentée ainsi :

Antérieurement.			
Thalassine	H IX	0,5	Peu malade.
—	G IV	1,0	Pas très malade.
— et congestine . .	H XVIII	1,0	Mort.
Rien.	O VII	2,0	Assez malade, mort 48 h.
Thalassine	G III	2,0	Pas très malade; vomissements.

Enfin, pour rendre plus éclatant l'ensemble de ces phénomènes, nous résumons, dans les tableaux ci-dessous, un grand nombre d'expériences représentant la toxicité de la congestine sur des chiens neufs ou injectés préventivement avec de la thalassine ou de la congestine.

Congestine injectée (en centigr.) de matière organique par kilogramme d'animal.

I. Chiens normaux.

a.	1,2	Mort, quelques heures.
b	0,6	—
e	0,47	Mort, 2 jours.
f.	0,46	Survit.
g	0,46	Mort, 18 jours.
h	0.45	— 1 —
i	0,43	— 11 —
j	0,42	— 1 —
k.	0,42	— 2 —
l	0,42	— 2 —
m.	0,42	Survit.
n	0,42	—
o.	0,40	—
p	0,39	Mort, 5 jours.

Congestine injectée (en centigr.) de matière organique par kilogramme d'animal.

I. Chiens normaux.

r.	0,39	Survit.
s.	0,39	—
t.	0,39	—
u.	0,36	—
v.	0,36	—
x.	0,35	—
y.	0,30	—
z	0,25	—

II. Chiens ayant reçu de la congestine (Anaphylaxie).

H XXIII. . . .	0,54	Mort, 1 jour.
J V.	0,54	— 1 heure.
N V.	0,54	— quelques heures.
a'.	0,54	— 2 jours.
M III	0,53	— 1 —
b'.	0,53	— immédiate.
O III.	0,46	— —

II. Chiens ayant reçu de la congestine (Anaphylaxie).

N IV	0,46	Mort, 20 jours.
c'	0,45	— quelques heures.
M III	0,42	— — —
R VI	0,42	Survit.
d'	0,39	Mort immédiate.
e'	0,37	— 3 heures.
f'	0,36	— immédiate.
g'	0,36	— 3 jours.
h'	0,33	— 6 —
i'	0,31	Survit.
j'	0,30	—
k'	0,24	Mort, 2 jours.
l'	0,24	— —
m'	0,22	— —
n'	0,22	Survit.
o'	0,18	—
p'	0,18	—

III. Chiens ayant reçu antérieurement de la thalassine. (Prophylactique).

GII.	0,90	Mort, 4 jours.
a''	0,72	Survit.
J V.	0,60	—
J I.	0,52	—
H XIX	0,52	—
C I.	0,46	—
I.	0,35	—

D'après ces tableaux, nous voyons que la dose toxique moyenne de la congestine sur des chiens neufs est voisine de 0,4; sur des chiens ayant reçu préalablement de la congestine, elle atteint 0,22; sur des chiens ayant reçu de la thalassine, elle est seulement de 0,90.

L'action antitoxique de la thalassine est donc bien éclatante et bien réelle. Elle est d'autant plus remarquable à observer, qu'elle s'est produite quelquefois sur des chiens qui n'avaient présenté, lors de l'injection de thalassine, que des phénomènes vagues et peu marqués.

Nous avons pu, comme nous le disions plus haut, observer des différences de sensibilité au prurit d'un chien

à l'autre. Certains semblent beaucoup plus prédisposés que d'autres à ces manifestations. Cependant, l'animal qui a paru réfractaire ou peu sensible aux démangeaisons et au prurit, est bien vacciné contre la congestine. L'action immunisante de la thalassine n'est donc pas corrélative du prurit; elle n'est consécutive qu'à l'injection intraveineuse de ce produit.

b) *Étude physiologique de l'anaphylaxie.* — Le phénomène physiologique fondamental qui caractérise l'action anaphylactique de l'actinotoxine est surtout la chute rapide et considérable de la pression artérielle.

Une solution d'actinotoxine titrant 0,8 d'azote par litre, ne provoque, à la dose de 2 cc., aucun abaissement notable de la pression sanguine.

Une nouvelle injection de 5 cc. de la même solution fait alors baisser à $0^m,12$ environ. A partir de ce point la pression ne se modifie plus guère.

Sur le chien anaphylactisé au contraire, la même injection primitive de 2 cc. entraîne, au bout de 2 à 3 minutes, une chute de pression brutale de près de moitié. De $0^m,16$, elle tombe à $0^m,10$, même $0^m,08$.

Une nouvelle injection de 5 cc. du même liquide, provoque chez le même animal la chute de la pression à 0,06, quelquefois plus bas. A partir de ce point, de nouvelles injections ne produisent plus de modifications de la pression.

Cet effet est indépendant du cœur, car il se produit avec une égale intensité chez des animaux ayant reçu de l'atropine. Elle est au contraire la conséquence de la congestion intense du territoire vasculaire de l'intestin.

c) *Anaphylaxie avec congestine chauffée.* — L'anaphylaxie a également lieu lorsqu'on s'adresse à des congestines chauffées.

Les chiens suivants reçoivent par kilog. les doses suivantes de congestine chauffée à 105° pendant 5 minutes.

Témoin	I	0,013	Vit.
—	II	0,016	—
—	III	0,016	Mort.
Congestine antérieure. .	T I	0,0082	—
Thalassine antérieure. .	H XVII	0,0022	Vit.
	H XVIII	0,0022	—

d) *Influence d'injections antérieures de thalassine et de congestine.* — Il était intéressant de se demander, dans le cas où un animal aurait reçu préventivement une injection de thalassine et une de congestine, quelle serait l'influence qui se ferait sentir le plus énergiquement. Nous avons fait quelques expériences à ce sujet et en particulier :

H XXIII, J V, N V. — Ayant été préalablement protégés par une injection de thalassine, reçoivent une forte dose de congestine et survivent. Un mois après, ils reçoivent tous trois 0gr,006 de congestine, et tous trois sont extrêmement malades. Deux heures après l'injection, J V a 32°,5 et meurt dans la nuit. N V (39°), meurt aussi dans la nuit. H XXIII, meurt 24 heures après.

La thalassine ne protège donc plus.

e) *Anaphylaxie chez le lapin.* — L'anaphylaxie a lieu aussi chez le lapin, ainsi que le montrent les chiffres suivants (la dose est indiquée en centigr. par kilog.).

Lapins neufs.		Lapins anciens — Ayant reçu antérieurement.	Lapins anciens — Dose actuelle.	
2,0	Vit.	1,4	1,7	Meurt.
2,3	—	1,0	2,0	—
3,5	Meurt.	3,0	2,5	—
4,2	Vit.	4,0	2,6	—

Enfin, le tableau suivant résume la toxicité de la congestine pour un certain nombre d'animaux anaphylactisés ayant présenté une extrême sensibilité.

0,75	Mort immédiate.	0,60	Mort, 4 jours.
0,72	— 1 jour.	0,55	— 9 —
0,69	— 12 —	0,45	— 10 heures.
0,69	— immédiate.	0,44	— immédiate.
0,66	Survit.	0,42	— —
0,60	Mort, 3 jours.	0,33	— 1 jour.

L'anaphylaxie est donc encore absolument remarquable chez le lapin, puisque nous voyons des animaux neufs résister à une dose supérieure à 4 centigrammes par kilog. et des lapins anaphylactisés mourir avec une dose dix fois moindre, inférieure à 0gr,4 par kilog.

Ces phénomènes d'anaphylaxie, qui paraissent d'ailleurs absolument généraux, ne sauraient être assimilés à une accumulation de poisons. Le temps écoulé entre les deux injections, temps qui peut dépasser deux et trois mois, s'y oppose absolument d'une part. D'autre part, la somme même des injections est dans bien des cas encore insuffisante pour entraîner la mort. Il y a donc bien là un fait particulier et spécial, une immunité diminuée.

VI. — ESSAI DE RECHERCHES D'UN ANTIDOTE DE LA THALASSINE

Nous avons recherché si certains produits ne jouissaient pas de propriétés préservatrices de la thalassine. C'est ainsi que, nous appuyant sur les remarques qui avaient été faites relativement à l'action des sels de calcium sur certaines urticaires, nous avons cherché si ces sels ne préserveraient pas préventivement les animaux contre le prurit.

Pour cela, sept chiens sont mis en expérience : deux reçoivent, pendant huit jours, chacun 3 grammes de lactate de chaux dans leurs aliments. Deux reçoivent 4 grammes de chlorure de calcium dans les mêmes conditions, trois enfin sont traités comme témoins.

Le produit pruritique était un liquide thalassifère qui avait donné sur deux chiens des phénomènes manifestes. Sur l'un d'eux, les démangeaisons étaient tellement fortes qu'il y avait des mouvements convulsifs des pattes de derrière; l'autre s'est roulé par terre, frotté le museau avec ses pattes, a présenté de l'œdème du museau.

Les trois chiens normaux soumis pendant huit jours à l'alimentation ordinaire, sont :

S I. — 9kg,500, reçoit par fractions successives 6 cc. du liquide thalassique précédent. Il se gratte un peu; mais les phénomènes sont atténués à la fin des 6 cc. Abattement, prostration, défécation.

S II. — 9kg,500. Injection de 6 cc. dans les mêmes conditions. Se secoue fréquemment les oreilles, se frotte le museau avec sa patte. Quelques vomissements et défécation. L'animal a très soif.

S III. — Autre chien neuf, de 9kg,500, avec seulement 3 cc. de liquide thalassique, présente des démangeaisons intenses; se roule par terre; se frotte le dos et le museau sur le sol. Il s'est même gratté la lèvre jusqu'au sang.

Les chiens au chlorure de calcium sont S IV et SV.

S IV. — 10 kilog. Au bout de 2 cc., démangeaisons éclatantes, se grattant sans s'arrêter en gémissant sourdement. Malgré leur intensité, les démangeaisons augmentent et redoublent quelques minutes après l'injection. Un mois après, nouvelle injection donnant les mêmes résultats. Démangeaisons frénétiques.

S V. — 6kg,500. Au bout de 2 cc., démangeaisons manifestes. Se gratte et se frotte le museau. Paraît assez malade. Un mois après une nouvelle injection ne produit pas de phénomènes bien manifestes.

Les chiens au lactate de chaux sont S. VI et S. VII.

S VI. — 9 kilog., au bout de 2 cc. manifeste des démangeaisons éclatantes, secoue les oreilles, se gratte, et le museau paraît enflé; il le gratte avec sa patte.

S VII. — 11 kilog. avec 3 cc., montre quelques vagues démangeaisons, mais paraît surtout malade avec vomissements, défécation, etc.

En résumé, les sels de chaux n'ont produit aucune action préventive sur le prurit. Les uns et les autres ont présenté des manifestations aussi éclatantes.

Essai de sérothérapie relative à la thalassine. — Nous avons déjà indiqué antérieurement l'action des sérum-albumines sur la thalassine. Nous avons essayé alors d'injecter un mélange *in vitro* d'une solution thalassique très active, mélangée à du sérum d'un chien, préalablement injecté de thalassine.

S VIII. — 4^{kg},600, qui reçoit ce mélange, éternue, se secoue, mais paraît assez malade. On constate une rougeur des conjonctives et un état marqué d'hypnose.

S IX. — 7^{kg},600, reçoit un mélange datant de la veille, d'une solution de thalassine, avec un sérum analogue au précédent. Mêmes symptômes, l'animal éternue, démangeaisons modérées, l'animal paraît assez affaissé.

Ces essais n'ont donné finalement aucun résultat. Nous n'avons point trouvé dans ces conditions d'action sérothérapique quant à la thalassine.

VII. — RECHERCHE DE LA THALASSINE ET DES POISONS URTICANTS DANS LA SÉRIE BIOLOGIQUE

Nous avons pu déterminer la présence de poisons jouissant des mêmes propriétés que la thalassine dans un certain nombre d'êtres vivants; dans des actinies d'espèces différentes, dans un certain nombre de mollusques et de crustacés, voire même dans quelques plantes.

A. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS L'*Anthea Cereus*.

L'existence de la thalassine et de poisons pruritants de même nature n'est pas particulière à la seule *Anemonia sulcata*. L'*Anthea Cereus* sécrète des produits ayant des propriétés absolument analogues.

Les *Anthea Cereus* placées dans l'alcool à 90° sont épuisées à chaud, systématiquement avec de nouvelles quantités d'alcool. Les extractifs sont distillés et l'alcool remplacé par une grande quantité d'eau, ce qui élimine un certain nombre de substances insolubles dans l'eau. Le liquide est alors traité par la chaux et le produit est injecté à un chien de 6 kilog., : il donne avec une dose minuscule, des phénomènes éclatants de prurit. On filtre avec soin, on lave à l'eau de chaux et le précipité est redissous dans l'acide acétique très dilué.

U I. — 5 kilog., présente, avec ce liquide, des phénomènes de démangeaison assez nets.

U II. — Reçoit le même produit, mais à des doses trop fortes ; il est malade et presque insensible.

U III. — 18kg,500, reçoit le même liquide que VII, à des doses très faibles. L'effet est énorme, les démangeaisons très intenses.

On essaie alors de précipiter le produit par le carbonate de soude, on reprend par l'alcool, on évapore, on ajoute à la solution aqueuse une goutte d'acide acétique, on filtre et on injecte un chien de 12 kilog., aucun effet.

Le liquide primitif de l'*Anthea Cereus*, précipité par l'eau, est additionné de carbonate de soude, jusqu'à légère alcalinisation. On filtre, le précipité est repris par l'eau acidulée et le magma est filtré ; le filtrat est précipité par la soude ; ce nouveau précipité lavé est dissous dans l'acide acétique.

U IV. — 18 kilog., donne, avec des quantités extrêmement faibles de ce produit, des effets éclatants.

Nous avons retrouvé également, dans l'*Anthea Cereus*, des congestines analogues à celle de l'*Anemonia sulcata*.

Placées dans des solutions de fluorure de sodium, les *Anthea* donnent naissance à un liquide à peine fluorescent ; on filtre et on traite par 4 volumes d'alcool. Le précipité est redissous dans une solution aqueuse à 0,05 p. 100 de carbonate de soude et de nouveau précipité par l'alcool. Ce dernier précipité est complètement soluble dans l'eau. On fait de ce dernier produit sec une solution à environ 1 p. 100.

U V. — 8 kilog., reçoit 10 cc. de cette solution. Très malade, pas de démangeaisons, mais diarrhée, ténesme intense, vomissements répétés, respiration difficile. 3 heures après l'injection, il est couché sur le flanc ; température 36°,6 ; presque insensible, cœur très fréquent, trémulations fibrillaires des muscles. Mort.

Signalons cependant, comme différence dans la composition des deux actinies, l'existence dans l'*Anemonia sulcata*

d'une magnifique matière colorante fluorescente qui n'existe qu'en très petite quantité dans l'*Anthea Cereus*.

B. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LES MÉDUSES

La recherche de la thalassine dans les Géryons, petites méduses à ombelles gélatineuses dont la consistance rappelle à peu près celle du cartilage, peut être effectuée de la même façon que dans les Actinies et en appliquant les mêmes principes.

Ces animaux sont conservés depuis le lieu de pêche jusqu'au laboratoire dans l'alcool. On décante l'alcool et on broie la masse avec de l'eau et une petite quantité de chaux. Ce broyage se pratique très facilement et il ne reste comme résidu que quelques membranes. Les liquides de broyage et l'alcool sont alors réunis et évaporés dans le vide jusqu'à ce qu'ils laissent déposer une certaine quantité de sels. On ajoute un peu d'alcool et on filtre. Une nouvelle évaporation nous débarrasse de cet alcool et l'on obtient finalement un liquide jaunâtre légèrement alcalin, riche encore en sel marin.

U VI. — Basset de $9^{kg},500$, ne manifeste après injection de ce liquide que quelques vagues effets difficiles à caractériser. Il tousse et éternue quelque peu et semble très excité. La quantité de liquide représentait environ 25 grammes de méduses, injectés progressivement dans l'organisme.

U VII. — Fox de $7^{kg},800$, reçoit environ du même liquide, la quantité correspondante à 15 grammes de méduses sans présenter aucun symptôme.

U VIII. — Terrier de $11^{kg},200$ reçoit une quantité correspondante à 50 grammes de méduses; les effets sont très faibles et des plus douteux.

U IX. — Griffon de 8 kilog., reçoit alors du liquide aqueux de méduses n'ayant subi aucun traitement, c'est-à-dire le liquide provenant de l'expression de ces animaux et simplement filtré.

On observe des démangeaisons très faibles. Le phénomène semble probable, mais il est impossible de l'affirmer.

En résumé, il semble qu'il existe des produits urticants chez les Géryons, mais ces produits sont en quantité beaucoup plus faible que dans les Actinies, ou bien leur activité est incomparablement moindre.

C. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LES MOULES

Les moules renferment un certain nombre de produits analogues à ceux que nous avons étudiés dans les actinies.

Les moules étaient broyées avec leurs coquilles et mises en contact avec l'alcool; dans une première expérience, $6^{kg},500$ de moules sont ainsi traités, ce qui fait, en réalité, si nous recherchons la proportion réelle de substance vivante, 1 560 grammes. En effet, 100 grammes de moules totales sont formés en moyenne de :

Coquilles	38	grammes.
Animaux	24	—
Eau.	38	—

L'animal renferme en outre $4^{gr},9$ de matière organique sèche et $0^{gr},57$ de cendres. Le liquide alcoolique évaporé est traité par un lait de chaux, filtré, et le produit restant sur le filtre est dissous dans l'acide acétique. On filtre :

V I. — De 5 kilog., à des doses faibles donne avec ce liquide des démangeaisons manifestes.

On précipite alors le liquide par le carbonate de soude, puis par la soude, et le précipité obtenu est traité par l'alcool, légèrement acétique. Évaporé, il laisse un extrait sec très faible ; on reprend par l'eau de telle sorte que 1 cc. correspond à peu près à 10 grammes de moules. La solution ne renferme probablement pas plus de $0^{mmg},1$ par cc., probablement moins encore.

V II. — $9^{kg},8$, reçoit 1 cc., démangeaisons éclatantes
Même résultat avec un autre chien à la même dose.

Les liquides alcooliques provenant des moules sont filtrés

et distillés. Le produit traité par l'eau est acide; on le neutralise par le carbonate de soude; il se forme un précipité que l'on dissout dans l'acide acétique.

V III. — 12 kilog., présente avec ce produit des démangeaisons éclatantes.

Le liquide est alors précipité par la soude, filtré. On redissout le précipité dans l'acide acétique.

V IV. — 16 kilog., démangeaisons très marquées; quelques éternuements. Les effets deviennent plus intenses avec une dose double.

V V. — Démangeaisons frénétiques avec la même dose que V IV.

Le précipité par la soude est épuisé par l'alcool; la liqueur est évaporée, reprise par l'eau légèrement acétique.

Injectée à deux chiens elle donne des démangeaisons manifestes.

Les extraits alcooliques sont aussi riches en thalassine. L'addition de 4 volumes d'alcool, à chaud, à l'extractif de moules primitif donne un liquide parfaitement limpide après filtration.

V VI. — 10^{kg},500, reçoit 3 cc. de ce liquide; il court, très agité, éternue, se secoue, se gratte frénétiquement, démangeaisons éclatantes.

V VII. — 7 kilog., avec 5 cc., éternue, se secoue; une nouvelle injection de 10 cc. n'augmente pas beaucoup les phénomènes.

Nous avons retrouvé, en outre, dans les moules, des congestines analogues à celles des actinies.

250 gr. de moules sont broyés avec 250 gr. d'eau et on filtre le liquide.

V VIII. — 8 kilog., reçoit 25 cc. de ce liquide; soit 3 par kilog. Très malade; tremblements convulsifs du train de derrière; suivi d'une quasi-paraplégie totale. Vomissements, défécation; mourant 5 minutes après l'injection. A l'autopsie, les intestins sont très congestionnés, hémorragie intestinale.

V IX. — 6^{kg},500, reçoit 10 cc. du même liquide, soit 1,54 par kilog. Vomit immédiatement après l'injection. Assez malade. Vomissements

encore le lendemain matin. Sa température est encore de 38°,6; il se remet lentement.

V X. — 4kg,500, reçoit 9 cc. du même liquide; immédiatement défécation et ténesme. Très malade le lendemain; température, 29°. Mort au bout de 24 heures. Congestion et hémorragie intestinale intense; les intestins sont remplis de sang.

D. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LES HUITRES

900 gr. d'huîtres sont mélangés avec 1 litre d'alcool à 50 p. 100. On broie la masse et on épuise à chaud. On filtre; on évapore l'alcool et on traite le liquide par la baryte; on filtre, on se débarrasse de Ba par SO^4H^2. Un chien de 10 kilog., reçoit 1 cc., c'est-à-dire environ 5 gr. d'huîtres, présente des phénomènes très nets de démangeaisons. L'injection de 4 cc. de plus du même liquide n'augmente pas l'intensité des manifestations.

E. — ÉTUDE DE LA THALASSINE DES CREVETTES

La recherche de la thalassine dans les crevettes a encore été faite par deux méthodes :

1° Par l'acide phosphotungstique. Les crevettes sont mises en contact avec 2 fois leur poids d'alcool étendu de son volume d'eau, broyées avec soin et le liquide filtré. La masse qui reste sur le filtre est exprimée à la presse et les liquides ainsi obtenus et filtrés ajoutés au précédent. L'ensemble est alors précipité par l'acide phosphotungstique. La masse ainsi obtenue lavée à l'eau froide est traitée par la baryte et épuisée par l'alcool tiède. On évapore l'alcool et on se débarrasse de la baryte par un peu de sulfate de soude.

X I. — 4kg,500, après injection de 35 cc. Éternuement et démangeaisons; mais, lorsque l'on augmente la dose, les éternuements augmentent et persistent. Défécation, vomissements, toux, etc. État grave. Après 125 cc. l'état est misérable, vomissements mucoïdes et spumeux. Enfin, après injection de la totalité du produit ainsi obtenu, convulsions, diarrhée, etc.; l'animal finit par mourir.

2° Par précipitations successives par l'alcool.

On broie 15 kilog. de crevettes encore vivantes avec un mélange d'eau et d'alcool à 95° à parties égales.

On filtre et l'on presse ensuite fortement le résidu. On filtre alors le liquide qui a exsudé et on le mélange au premier filtrat.

On distille alors le tout dans le vide à une température inférieure à 35°. Quand le liquide est amené au volume de 4 litres à peu près, on le précipite par trois fois son volume d'alcool à 95°.

Le précipité abondant que l'on obtient contient la thalassine, des albumines et des peptones solubles dans l'alcool à 66°.

La masse précipitée et bien desséchée est ensuite traitée par l'eau tiède en petite quantité; après mélange, on filtre. Le liquide obtenu est additionné de chloroforme et de benzine et on l'évapore à consistance demi-sirupeuse ; on précipite de nouveau par l'alcool à 95°. On obtient alors comme précipité la congestine, et la thalassine reste encore en solution.

Après une nouvelle filtration, on obtient un liquide légèrement coloré que l'on concentre dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse.

On l'étend avec deux fois son volume d'alcool absolu et l'on précipite la thalassine.

La thalassine se présente sous forme de flocons blancs, qui deviennent incolores, si l'on répète une ou deux fois la précipitation; on obtient ce produit sous forme de cristaux blancs lorsqu'on refroidit leur solution alcoolique chaude.

Là encore nous avons affaire à des produits possédant toutes les propriétés de la leucine; mais ils jouissent en outre de propriétés urticantes.

T I. — Reçoit simplement le produit du broyage de 25 gr. de crevettes avec l'eau alcoolique. Après évaporation de l'alcool et filtration, l'animal est injecté; il paraît un peu malade, démangeaisons, se remet le lendemain.

XII. — Reçoit alors une solution de thalassine cristallisée de crevettes à 1 p. 100. Au bout de 4^{cc}, 5, le chien s'agite; excitation vive; secoue frénétiquement les oreilles et se frotte contre les obstacles et les gens. Une nouvelle injection de 4^{cc},5 rend les effets très nets : l'animal se gratte. Avec 9 cc. de plus, les effets deviennent éclatants; L'animal ne cesse pas de se gratter, tantôt avec une patte, tantôt avec l'autre; rougeur de la peau.

XIII. — 10^{kg},500, reçoit 9 cc. de ce produit; effets manifestes de démangeaisons.

La moyenne des expériences faites sur les divers chiens nous montre que la thalassine des crevettes est active à la dose de 0,1 millig. par kilo.

F. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LES CRABES

Les crabes sont placés dans l'alcool étendu de son volume d'eau; broyés avec leurs carapaces; on filtre et on exprime la masse. L'ensemble des liquides filtrés est précipité par l'acide phosphotungstique; la masse obtenue est épuisée par l'eau froide, traitée par la baryte, épuisée par l'alcool tiède; on évapore l'alcool.

XIV. — 10^{kg},300, après injection lente de la totalité du liquide présente des symptômes manifestes de démangeaisons; il se gratte, se frotte le museau; très agité, les démangeaisons persistent le lendemain.

G. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LES KYSTES HYDATIQUES

Le liquide de kystes hydatiques de différentes origines nous a donné les réactions de la thalassine.

400 cc. provenant d'un kyste hydatique humain sont évaporés à sec, traités par l'alcool absolu, filtrés. L'alcool évaporé laisse un résidu très faible, que l'on redissout dans l'eau. On additionne d'une goutte d'acide acétique et l'on injecte.

YI. — 6 kilog., démangeaisons extrêmement vives; il se frotte le nez par terre, éternue, etc.

Le liquide d'un kyste hydatique humain est mis dans l'alcool, et on évapore le mélange; on filtre; le liquide est injecté.

Y II. — 6kg,500, démangeaisons très nettes, se gratte, éternue, etc.

Un kyste hydatique de mouton est laissé en contact avec deux fois son volume d'alcool, on filtre, on évapore, on filtre de nouveau.

Y III. — 19 kilog., avec des doses progressives de ce produit donne des indications de plus en plus manifestes qui, au maximum, se manifestent par des éternuements, des grattements, phénomènes très nets, mais très fugaces. Avec des doses plus élevées, les phénomènes s'atténuent.

Le liquide d'un kyste hydatique de mouton est encore traité de la même façon; le dernier liquide aqueux est additionné d'un peu de carbonate de soude. A haute dose, il produit des démangeaisons très vives. L'animal se gratte, renifle, éternue, etc.

Un gros kyste hydatique du poumon d'un bœuf représente 2 500 cc. de liquide. Traité par l'alcool, il se fait un précipité léger dont on se débarrasse par filtration. On évapore dans le vide.

Y IV. — 9 kilog., avec une injection relativement faible donne des phénomènes très marqués ; agitation, éternuements, démangeaisons, grattements. Ces phénomènes n'augmentent pas lorsque l'on double la dose injectée.

La thalassine ou tout au moins des principes urticants jouissant de propriétés analogues existent donc dans le corps d'un très grand nombre d'animaux.

C'est un fait général et qui, comme nous allons le voir, n'est pas seulement limité à ce règne. On le retrouve encore chez quelques végétaux.

Si nous nous rappelons en même temps l'action immunisante de cette thalassine contre certains poisons congestivants, il nous semble possible d'entrevoir une fonction gé-

nérale. Les poisons pruritants se rencontrant dans un grand nombre d'organismes semblent liés à leur préservation ou mieux à leur vaccination contre certains poisons.

II. — RECHERCHE DE LA THALASSINE DANS LE RÈGNE VÉGÉTAL.

J'ai recherché si, dans le règne végétal, je ne retrouverais pas des poisons analogues à ceux que j'ai étudiés dans les chapitres précédents.

Je me suis adressé pour cela à l'ortie ordinaire ou grande ortie (*Urtica dioïca*) et j'ai pu, par des méthodes analogues à celles employées dans le traitement des actinies, caractériser la présence de corps pruritogènes.

3 kilog. de plantes sont mis à macérer avec un mélange de 2 litres et demi d'alcool et 2 litres et demi d'eau. Ils sont broyés, puis exprimés avec soin et l'on obtient ainsi 11 litres environ d'un liquide verdâtre que l'on évapore dans le vide à 60-70°.

On filtre et on obtient environ 4 litres de liquide que l'on injecte à deux chiens.

Z I. — 8kg,500, après injection de 1 cc. est pris d'éternuements violents et répétés. Il se frotte le museau avec sa patte. Des injections successives de cc. en cc. font redoubler les éternuements et augmentent l'intensité des phénomènes.

Z II. — 12kg,700, l'injection de 2, puis de 5 cc. provoque une agitation très vive, des grattements répétés, des plaintes, pas de phénomènes sternutatoires.

Dans une autre expérience, 3 kilog. d'ortie sont épuisés par l'eau et l'on reconnaît que ce liquide est complètement inactif. On les traite alors par l'alcool à 90°, et le liquide filtré est évaporé à basse température, repris par l'eau, puis filtré à nouveau.

L'injection de ce produit provoque, à doses très faibles chez le chien, des démangeaisons. A doses plus fortes, des

tremblements, des convulsions, la mort par arrêt du cœur.

Enfin, 7kg,700 des mêmes orties sont d'abord épuisés par l'eau, puis traités par l'alcool étendu de son volume d'eau. L'extrait aqueux est reconnu inactif sur deux chiens, l'extrait alcoolique après évaporation dans le vide est trouvé actif sur un chien. On précipite alors le liquide par l'alcool à 98°, on filtre.

Le précipité redissous dans l'eau est injecté à :

Z III. — 6 kilog., reçoit 2 cc. de produit et présente des démangeaisons frénétiques; il se frotte le museau, les phénomènes sont très nets.

Z IV. — 6 kilog., à la même dose, présente des phénomènes moins nets, mais néanmoins des démangeaisons manifestes.

Le produit bouilli pendant 5 minutes provoque des phénomènes atténués et différents.

Z V. — 12 kilog., avec 25 cc. n'a pas de démangeaisons, mais abattement, vomissements, diarrhée, mouvements convulsifs.

S II. — 10 kilog. (a reçu primitivement de la thalassine d'actinie) avec 10 cc. du même produit, ne présente aucun phénomène.

Le filtrat alcoolique évaporé dans le vide représentant 20 cc., ne provoque plus de démangeaisons, mais injecté à des chiens, il entraîne la mort par arrêt du cœur.

Z VI. — 10 kilog., meurt avec 1 cc. par kilo.

Z VII. — 5 kilog., même toxicité.

Z VIII. — 7 kilog., avec le même produit porté à l'ébullition pendant une demi-minute, ne meurt qu'avec 14 cc.

A des doses plus faibles, il provoque parfois une syncope cardiaque.

La respiration artificielle pratiquée pendant quelques instants permet le retour des fonctions.

Z IX. — A un demi-cc. par kilo, a une syncope cardiaque; on pratique la respiration artificielle; le chien se remet, se ranime et se relève; il marche en titubant, puis se guérit complètement.

J'ai effectué la même recherche sur le *Lamium album* (Labiées). Le produit est traité de la même façon, épuisé par l'eau, puis par l'alcool; le liquide alcoolique est évaporé dans le vide, puis injecté à :

Z XII. — $8^{kg},500$. L'injection provoque des éternuements, de l'agitation, mais pas de démangeaisons.

Z XII. — 11 kilog., avec une dose double, éternue, extrêmement agité, court et se gratte, démangeaisons répétées.

Z XIII. — $10^{kg},400$, avec une dose plus élevée encore présente de la défécation, du ténesme, un peu d'abrutissement. Il se lèche constamment les pattes et se mord le dos; puis il se remet, court dans le laboratoire, se gratte les oreilles.

Z X. — A la même dose, paraît malade, marche en titubant comme s'il était ivre dans le laboratoire (absence absolue d'alcool), se gratte les oreilles.

Z XI. — $17^{kg},500$, à la même dose, que Z XII, a de la défécation, de l'abattement, un peu d'agitation; il se secoue quelquefois les oreilles.

Enfin, la fraise ordinaire a été soumise aux mêmes recherches; les fraises sont traitées à l'ébullition avec de l'alcool ($3^{kg},500$ de fraises, 3 litres d'eau et 3 litres d'alcool). On filtre, on évapore le liquide dans le vide, on reprend par l'eau. On filtre et le liquide total représente un litre que l'on injecte à deux chiens.

S V. — (A déjà reçu de la thalassine d'actinies) 10 kilog.
Avec 20 cc. n'a aucun effet.

Z XII. — 8 kilog., avec 70 cc. d'extrait ne présente aucun phénomène.

Il semble donc que les poisons pruritants sont très répandus dans le règne végétal, même dans des plantes où l'absence d'organes de pénétration ne permet pas de les soupçonner, telles que le *Lamium album*.

Ces corps présentent des propriétés analogues aux thalassines animales. Ils sont solubles dans l'alcool; entraînés par un grand nombre de précipités.

CONCLUSIONS.

1° Les tentacules d'actinies renferment des poisons solubles dans l'eau, solubles en partie dans l'alcool, provoquant un prurit violent, une congestion intense des viscères, la mort par arrêt du cœur.

2° Parmi ces poisons, on peut isoler une *thalassine* ou poison pruritant qui provoque les démangeaisons.

3° La purification méthodique des extractifs alcooliques conduit finalement à l'obtention d'un produit cristallin répondant à la composition et aux propriétés de la leucine, mais qui possède en outre des propriétés urticantes manifestes. Ce produit cristallisé n'est d'ailleurs peut être que de la leucine sur laquelle s'est fixée une certaine quantité de thalassine.

4° On peut caractériser aussi dans les tentacules d'actinies des *congestines* ou poisons congestivants solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool absolu. Ces corps provoquent la congestion des viscères et la mort par l'arrêt du cœur.

5° Une injection antérieure de thalassine produit une immunité relative vis-à-vis d'une injection de congestine.

6° Une injection antérieure de congestine augmente la sensibilité à une injection ultérieure de congestine; il y a anaphylaxie.

7° Les sels de calcium n'ont aucune action préventive contre le prurit produit par la thalassine.

8° La thalassine se rencontre dans les actinies, peut-être les méduses, dans les moules, dans les huîtres, dans les crevettes, les crabes.

9° On retrouve également la thalassine dans le liquide des kystes hydatiques.

10° La thalassine ou des poisons pruritants analogues se retrouvent également dans un certain nombre de plantes : *Urtica dioïca*, *Lamium album*, etc.

VII

DE L'ACTION DE DOSES MINUSCULES DE SUBSTANCES

SUR LA

FERMENTATION LACTIQUE[1]

Par M. Charles Richet

1° Action du formol.

Je donnerai très brièvement l'indication des méthodes employées pour le dosage de l'acidité du lait fermenté.

Une quantité connue de lait non stérilisé est mise à fermenter, après addition de potasse pour diminuer son acidité au moment du début de l'expérience, et de phénolphtaléine

1. Les mémoires relatifs à l'influence des doses faibles de diverses substances sur la fermentation lactique ont été écrits successivement, après chaque série d'expériences, dans le cours de trois années de travail. Évidemment il y a eu des progrès dans la technique peu à peu réalisés, de sorte que la méthode a subi des changements graduels. De là des contradictions apparentes, et surtout des répétitions, chaque mémoire devant faire en quelque sorte un travail homogène, et se suffisant à lui-même. Au lieu de les corriger et de les modifier, nous avons préféré les donner ici, sans remaniement, et tels qu'ils ont paru dans les *Archives internationales de Physiologie*. Le lecteur pourra ainsi suivre pas à pas par quelles séries d'expérimentations et de déductions — des tâtonnements — je suis arrivé aux résultats consignés dans le dernier mémoire.

comme indicateur (0gr,01 par litre). Puis, après fermentation à 40° dans des conditions rigoureusement identiques, chaque tube est dosé par une solution de potasse contenant 10 gr. de KOH par litre. Pour éviter les variations de température, tous les tubes contenant, s'il n'y a pas d'autre indication donnée, 50 cc. de liquide, sont plongés dans un vase plein d'eau, lequel vase est mis dans l'étuve réglée à température constante. La forme et le diamètre des tubes sont absolument identiques.

Quoique mon étude relative à l'action des doses faibles ait porté sur diverses substances, je ne mentionnerai ici que les expériences faites sur le formol[1]. On verra que les résultats sont très nets ; et, quelque imprévue que puisse paraître cette affirmation, je montrerai que le formol agit encore sur la marche de la fermentation lactique à la dose invraisemblablement faible de 0gr,000 000 001 par litre, soit, pour faire mieux comprendre la faiblesse de ce chiffre, à la dose d'un millième de milligramme pour 1 000 litres.

1. Le formol dont je me suis servi est le formol (aldéhyde formique) qui est dans le commerce en solution de 40 p. 100. Pour diluer ce formol dans le lait, je prenais soin d'abord de le diluer dans l'eau distillée, à la dose de 0,1 par litre, parfois 0,001, et même 0,000 1. Des quantités variables de cette solution diluée étaient ajoutées au lait, et ce lait ainsi formolé servait de solution formolisante.

Quelquefois la solution de formol était ajoutée au lait à la dose de 1 goutte ou 2 gouttes. 1 goutte représente 0cc,05. Par conséquent, pour avoir un lait contenant par litre 0gr,000 000 1 de formol, il suffit d'ajouter à 50 cc. de lait 1 goutte d'une solution de formol à 0,000 1 par litre.

Le lait employé était du *lait pur venant d'être trait*. Or cette indication n'est pas inutile à donner. Pendant longtemps, nous n'avons eu que des résultats imparfaits, car nous avions employé du lait acheté à une crémerie quelconque. Or, après avoir constaté qu'il fermentait mal, nous avons fait une enquête, de laquelle il est résulté que les laitiers ajoutent au lait une poudre antiseptique, qu'ils appellent, en style imagé, un *conservatoire*, pour empêcher le lait de tourner. C'est là, disent-ils, une pratique générale, nécessaire à la vente. Il s'agit sans doute d'acide salicylique. Nous signalons à qui de droit ce fait, qui est grave au point de vue de l'hygiène publique.

I

Les premières expériences faites avant que j'aie imaginé une méthode plus exacte, sont imparfaites ; car, pendant le temps nécessaire au dosage, la fermentation continue, et on est forcé d'avoir recours alors à la chaleur ou au chloroforme, pour empêcher l'action progressive du ferment, manœuvres qui modifient sans doute les résultats dans un sens que nous ne pouvons prévoir. D'autre part, si l'on se contente d'un simple dosage, il faut faire des corrections, selon le temps employé à ces dosages successifs, et l'emploi des corrections est toujours dangereux.

Quoi qu'il en soit de ces réserves, je donnerai quelques chiffres obtenus dans la première série d'expériences.

Voici d'abord le résultat d'une première expérience directrice.

Dose de formol par litre.	Acidité du lait après 4 h. Tém. = 100.	Ac. du lait après 6 h. Tém. = 100.	Ac. du lait après longue exp. au froid. Tém. = 100.	Moyenne des III laits formolés. Tém. = 100.
0.25	24	0	1.8	8.6
0.12	26	4	2.9	11.0
0.06	40	14	3.3	19.0
0.03	60	30	4	34.0
0.015	76	43	22	47
0.0075	90	57	68	72
0.0037	85	86	81	87
0.0018	105	86	83	91
0.0009	105	99	97	100
0.00045	98	103	102	101
0.00022	97	113	106	105

On voit très nettement que, même à des doses très faibles, soit deux dixièmes de milligramme par litre, il y a encore une action qui se traduit par une légère accélération de la fermentation, donnée qui, depuis mes expériences déjà anciennes sur l'action antiseptique des métaux, est devenue classique[1].

1. Voir *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1892, CXIV, 1494.

Il s'agissait de pousser l'expérience plus loin, en diminuant encore la dose. L'expérience suivante (II) prouve que, même à dose beaucoup plus petite, il y a encore accélération.

Dose de formol par litre.	Acidité du lait après 4 h. Tém. = 100.	Acidité du lait après 6 h. Tém. = 100.	Acidité du lait après 9 h. Tém. = 100.	Moyenne des III laits formolés Tém. = 100.
0.012	1.6	3.2	3.8	2.8
0.006	0.8	3.7	3.8	2.8
0.003	22	2.8	5.4	10.1
0.0015	29	21	12.1	20.7
0.00075	63	55	50.4	56.1
0.00037	83	75	73.0	77
0.000185	91	92	85	89
0.000092	103	106	90	100
0.000046	111	112	»	111
0.000023	103	105	104	104
0.0000115	113	111	108	111
0.000006	123	109	107	113

Une autre expérience (III), sériée de la même façon, m'a donné des résultats analogues, avec une dose un peu plus faible encore.

Dose de formol par litre.	Acidité du lait Tém. = 100.	Dose de formol par litre.	Acidité du lait Tém. = 100.
0.125	7	0.00045	102
0.062	9	0.00022	95
0.031	15	0.000112	87
0.015	32	0.000056	88
0.0075	50	0.000028	97
0.0037	72	0.000014	109
0.0018	79	0.000007	105
0.0009	80	0.0000035	101

Afin de faire un plus grand nombre de dosages, j'ai supprimé les expériences portant sur des quantités de formol intermédiaires.

L'expérience IV ne porte que sur quatre proportions de formol (11 tubes témoins, 16 tubes formolés).

Dose de formol par litre.	Acidité du lait après 2 h. Tém. = 100.	Acidité du lait après 6 h. Tém. = 100.	Moyenne des laits formolés Tém. = 100.
0.01	93	44	71
0.0001	107	123	115
0.000001	100	103	102
0.0000002	110	108	109

Dans l'expérience V, les résultats sont beaucoup plus nets, et la dose de formol encore plus faible (témoins, 13 tubes; tubes formolés, 30).

Formol par litre.	Acidité du lait après 3 h. Tém. = 100.	Acidité du lait après 6 h. Tém. = 100.	Moyenne des laits formolés Tém. = 100.
0.0005	128	83	105
0.000005	218	233	226
0.00000005	205	201	203

Si l'on fait des expériences très nombreuses, on doit tenir compte du temps mis à faire le dosage, et on peut essayer d'annihiler cette accélération, ce croît pendant le dosage, croît qui est lui-même variable, en dosant successivement un flacon de chaque série. Dans l'expérience VI, l'ordre adopté a été : 1° le témoin; 2° le flacon contenant 0gr,000 000 01 de formol; 3° le flacon contenant 0gr,000 01 de formol.

On a alors, en chiffres absolus, c'est-à-dire en centimètres cubes, de solution potassique :

	Témoin.	Lait avec 0.00000001 de formol.	Lait avec 0.00001 de formol.
1ers dosages.	5.10	5.10	5.15
2es —	5.15	5.25	5.45
3es —	4.95	5.20	5.35
4es —	5.15	5.70	5.45
5es —	5.20	5.75	5.55
6es —	5.55	5.65	5.45
7es —	6.50 (?)	5.60	5.60
8es —	5.75	5.65	5.65
9es —	5.60	5.80	5.85
10es —	6.15	6.50	6.15
11es —	6.70	6.05	6.15
12es —	6.20	5.85	»

Ce qui donne les moyennes suivantes :

Six premiers dosages Témoins			= 100
— — —	Formolés	(0,000 000 01	= 105
— — —	—	(0,000 01)	= 105

Mais pour les six derniers dosages, les résultats sont autres, et on trouve respectivement 100, 96 et 96 ; de sorte que cette expérience ne serait nullement décisive, si l'on ne tenait pas compte du moment où le dosage a été fait. Il m'a paru que, dans les premières périodes de la fermentation, les doses faibles de formol accélèrent ; tandis qu'aux périodes plus avancées, les mêmes quantités faibles de formol ralentissent. Je donnerai plus loin la démonstration de ce double phénomène, qui passerait inaperçu, si l'on se contentait de prendre les moyennes brutes. L'expérience VII, faite de la même manière, a été plus concluante.

Trente dosages ont été effectués en 1h47′. Pendant ce temps, le croît a été de 7cc,45 d'acide lactique (évalué en solution de potasse), par conséquent, par minute, de 0cc,075. Or, comme chaque dosage a pris un temps moyen de 1′48″, il y a eu, par dosage, un accroissement de 0cc,11, qu'il faudra retrancher du chiffre des tubes formolés, pour le premier dosage consécutif, et 0cc,22, à retrancher des tubes formolés, pour le second dosage consécutif. En faisant cette soustraction, on a les chiffres suivants (en valeur absolue):

	Témoins.	Lait avec 0.00001 de formol.	Lait avec 0.00000001 de formol.
1re doses. . . .	10.5	10.84	10.73
2es — . . .	11.05	11.14	12.42
3es — . . .	12.05	11.54	12.63
4es — . . .	13.50	12.99	13.78
5es — . . .	14.15	13.94	14.63
6es — . . .	14.70	15.59	15.13
7es — . . .	15.85	15.94	15.58
8es — . . .	16.75	16.19	16.68
9es — . . .	17.40	17.54	17.68
10es — . . .	17.95	18.04	17.58
Moyennes. . .	14.39	14.37	14.68

Centésimalement, si les témoins = 100, les tubes à 0,000 01 sont = 100 ; les tubes à 0,000 000 01 = 102. Différence encore très faible.

Dans l'expérience VIII, où le croît a été négligeable, on a eu :

Témoins (moy. de VII)	9,44	100
Tubes (avec 0,000 01 de formol) moy. de VIII)	9,94	105
Tubes (avec 0,000 000 01 de formol (moy. de VII)	9,71	103

Quoiqu'il s'agisse d'une différence qui paraît faible, elle est cependant certaine, et on peut la mettre en lumière en sériant les divers tubes, sans tenir compte du temps où le dosage a été fait, quoiqu' on les ait espacés méthodiquement.

Témoins.	Tubes avec 0.00001 de formol.	Tubes avec 0.00000001 de formol.
9.1	9.2	9.6
9.1	9.2	9.6
9.3	9.3	9.6
9.3	9.8	9.7
9.4	9.9	9.7
[9.4]	10.0	[9.7]
9.6	10.5	10.0
10.3	10.8	10.2

L'influence accélérante de doses minuscules ressort nettement de toutes ces expériences ; mais ces doses minuscules ne peuvent, évidemment, effectuer qu'une accélération minuscule, et il serait insensé de chercher à trouver quelque chose qui ressemble à l'action des substances antiseptiques à dose pondérable.

Pour éliminer l'influence du croît pendant le dosage, j'ai ajouté à chaque flacon, immédiatement avant le dosage, et simultanément dans tous, à la même dose, du chloroforme. Voici le résultat, assez peu net, de cette expérience IX, en sériant d'après la quantité de potasse employée pour la neutralisation.

Témoins.	Lait avec 0.00001 de formol.	Lait avec 0.000 000 01 de formol.
6.40	6.70	6.60
6.70	6.75	6.65
6.85	6.95	6.75
6.90	7.10	6.85
7.00	7.15	6.95
7.15	7.20	7.05
[7.16]	7.30	7.05
7.25	7.35	7.20
7.15	7.70	7.45
7.45	8.00	7.45
8.50	9.75	10.40

Si j'ai donné cette expérience, c'est pour montrer que, dans certains cas, des éliminations sont nécessaires, et que nous devons, — ce qui est parfaitement légitime, — retrancher le chiffre le plus fort de chaque série. La moyenne devient alors :

Témoins.	= 7,02 = 100
Tubes avec 0,000 01 f.	= 7,22 = 103
Tubes avec 0,000 000 01 f.	= 7,00 = 100

Il ressort de toutes ces expériences que les doses faibles de formol ne sont pas inefficaces.

Mais, comme il s'agissait de démontrer un fait hautement invraisemblable, des expériences plus nombreuses et plus précises étaient nécessaires.

II

J'ai alors procédé de la manière suivante. Les laits témoins et les laits formolés étaient tous, après fermentation, additionnés de la même quantité de potasse, calculée de manière à donner au lait une teinte légèrement rosée ; puisque avant fermentation toutes les liqueurs avaient été additionnées de la même quantité de phénolphtaléine. Si la fermentation a cheminé de manière identique, la teinte rose

est exactement la même, ainsi que je l'ai constaté dans des expériences de contrôle, Si, pour une cause ou une autre, la fermentation n'a pas été égale, on saisit très nettement les plus faibles nuances dans la coloration rosée plus ou moins foncée des tubes. Certains sont tout blancs, d'autres ont une teinte rosée à peine perceptible ; d'autres sont roses, d'autres sont très rouges.

La sensibilité est telle, qu'on peut, en opérant sur des tubes de diamètres différents, voir apparaître l'influence du diamètre des tubes.

Dans des tubes de verre identiques, à cela près qu'ils ont un diamètre soit de 21, soit de 22 millimètres, on voit tout de suite, par la différence des teintes, que dans les tubes plus larges, de 22 millimètres, la fermentation a été plus active, par suite probablement de l'action de l'oxygène atmosphérique sur une plus large surface (j'ai montré il y a longtemps que la fermentation lactique est aérobie).

Nous avons donc là un procédé permettant de déceler des variations minuscules dans l'activité d'une fermentation, sans qu'on ait à tenir compte du moment où se fait le dosage, puisque la compression se fait simultanément pour tous les tubes.

Ce procédé a encore deux autres avantages, qui ne sont pas à dédaigner.

Il est très rapide ; car l'addition à une quarantaine de tubes d'une même quantité de solution potassique est plus rapide et plus facile que le dosage acidimétrique de ces quarante tubes.

Ensuite, on n'a plus à craindre l'erreur personnelle, ni à se précautionner, ainsi que je devais le faire toujours, contre une idée préconçue, puisqu'on peut classer les tubes d'après leur couleur rouge, rosée, blanche, sans savoir quelle est la signification de cette classification. C'est, d'ailleurs, un dosage que tout le monde peut contrôler, et dans toutes ces expériences, j'avais pour assidu collaborateur P. Lassa-

BLIÈRE, dont le témoignage venait confirmer le mien, et qui a acquis une grande habitude de cette laborieuse expérimentation.

Pour donner à ces expérimentations une valeur numérique, voici comment il était procédé.

Soient, je suppose, 40 tubes avec lait ayant fermenté dans les conditions susdites, rigoureusement égales pour tous les tubes. On verse dans chaque tube, par la burette de MOHR, 18 cc. de la solution de potasse, je suppose. On agite, et on range ces tubes, sans savoir quels numéros ils portent, en les adossant contre une surface blanche, selon l'intensité de leur coloration. On peut, suivant les cas, distinguer deux, trois, quatre, cinq groupes. Pour préciser, supposons qu'il y ait cinq groupes différents :

Rouges foncés ; très roses ; rosés ; à peine rosés ; blancs.

On peut donner des numéros d'ordre, comme des coefficients, à ces cinq groupes, en donnant aux blancs, les plus acides, le chiffre 5, et aux rouges, les moins acides, le chiffre 1. Soit, dans le schéma que je propose, les proportions suivantes :

	Coefficients.	Témoins.	Tubes formolés.
Rouges foncés.	(1)	6	2
Très roses.	(2)	4	3
Rosés.	(3)	5	5
A peine rosés.	(4)	3	5
Blanc.	(5)	2	5

La valeur relative de ces divers flacons en acidité lactique sera alors déterminée de la manière suivante :

Témoins	6 × 1 = 6	Tubes formolés	2 × 1 = 2
—	4 × 2 = 8	—	3 × 2 = 6
—	5 × 3 = 15	—	5 × 3 = 15
—	3 × 4 = 12	—	5 × 4 = 20
—	2 × 5 = 10	—	5 × 5 = 25
	Total = 51		Total = 68
	Moyenne = 2.55		Moyenne = 3.40

L'acidité moyenne des tubes formolés sera donc de 3,40, contre 2,55 (acidité des tubes témoins). Et, en faisant égale à 100 l'acidité des tubes témoins, on aura 130. Mais il faudra bien se rendre compte que cette proportionnalité n'est exprimée que par un chiffre arbitraire.

Bien entendu, il y a des cas, assez nombreux, où aucune différence n'est perceptible, et d'autres cas où il y a autant de tubes témoins que de tubes formolés dans les divers groupes.

Nous avons résumé ces expériences dans les tableaux suivants, qui résument toutes nos expériences.

La première colonne indique la date, la seconde indique la quantité de cc. de la solution potassique (à 1 p. 100) qu'il a fallu verser dans chaque flacon pour arriver à une quantité voisine (en plus ou en moins) de la neutralisation. La troisième colonne indique le nombre des tubes mis en expérience, tubes formolés et tubes témoins, généralement en quantités égales. La colonne IV indique le nombre des échelles de teinte employées. La colonne V indique centésimalement l'acidité des tubes formolés, en supposant l'acidité des témoins = 100. Mais, nous le répétons, cette dernière mesure est arbitraire. Elle a une grande valeur *qualitative ;* mais sa valeur *quantitative* est moindre. Ou, du moins, les valeurs quantitatives, comparables entre elles, ne pourront être assimilées aux valeurs obtenues par un dosage volumétrique.

Nous n'avons employé que deux solutions de formol : l'une à 0^{gr},000 000 01 par litre de lait ; l'autre à 0^{gr},000 000 001. De fait, les résultats ne nous semblent pas différents dans l'un et l'autre cas.

Nous indiquerons, pour des raisons qui seront mentionnées plus loin, quand il y a eu un changement de la solution mère de formol.

Date. I.	Quantité de KOH en cc. pour 50 cc. de lait. II.	Nombre de tubes divers en expérience. III.	Nombre d'échelles des teintes. IV.	Acidité des laits formolés. Tém. = 100. V.
Dilution de formol : 0 gr. 000 000 01 par litre de lait.				
3 juillet.	8	26	3	152
4 —	12	35	»	100
5 —	9	34	4	121
7 —	18	44	5	108
8 —	22	53	4	128
9 —	12	32	»	100
11 —	18	40	»	100
12 —	15	48	3	97
18 —	20	35	»	100
Même dilution. Autre solution.				
17 —	15	37	4	213
19 —	18	40	3	80
20 —	8	40	4	85
Dilution à 0.000 000 001. Autre solution.				
21 —	17	21	4	201
22 —	41	31	5	94
23 —	12	40	3	129
24 —	?	40	3	78
Même dilution. Autre solution.				
27 —	?	?	»	100
28 —	28	34	5	125
29 —	23	24	3	161
29 —	25	36	5	91
1er août.	17	40	4	127
4 —	31	37	7	137
5 —	12	39	»	100
7 —	50	32	5	156
8 —	19	32	4	146
9 —	22	40	6	148
10 —	47	28	5	81
20 —	20	40	3	77
24 —	15	40	4	93
27 —	8	40	»	100
27 —	19	40	»	100
2 septembre. . .	15	38	»	100
2 —	27	38	»	100
5 —	12	40	3	110
12 —	16	39	3	93
15 —	18	38	2	115

Date.	Quantité de KOH en cc. pour 50 cc. de lait.	Nombre de tubes divers en expérience.	Nombre d'échelles des teintes.	Acidité des laits formolés. Tém. = 100.
I.	II.	III.	IV.	V.
18 septembre . . .	22	40	3	122
22 —	14	40	»	100
23 —	18	39	»	100
25 —	8	36	»	100
26 —	18	40	»	100
28 —	24	40	»	100
30 —	15	37	»	100
1er octobre . . .	18	36	3	103
2 —	35	40	»	100
3 —	21	40	»	100
3 — . . .	25	40	»	100
4 —	15	40	»	100
4 —	23	40	»	100
Dilution à 0.000 000 01. Autre solution.				
5 —	12	40	3	110
6 —	18	40	3	132
7 —	18	40	3	121
8 —	18	40	2	113
10 —	19	38	»	100
10 —	23	38	»	100
11 —	15	39	3	48
12 —	19	40	»	100
13 —	22	40	2	107
14 —	14	40 (?)	»	100
14 —	22	40 (?)	»	100
15 —	21	40	2	107
16 —	12	40	»	100

On remarquera d'abord que ces expériences portent sur un si grand nombre de tubes et de flacons (2 148), que le hasard se trouve ainsi absolument éliminé. Il ne peut pas être question du hasard, s'il y a nettement une différence entre les laits témoins et les laits formolés à dose minuscule.

Pour faire la moyenne générale, nous allons d'abord, comme nous en avons absolument le droit, éliminer les cas où la fermentation avait été poussée très loin ; car il est

permis de supposer que les doses faibles de formol, un peu efficaces au début, deviennent absolument sans effet aux périodes ultimes de cette fermentation ; car toute fermentation acide tend à un maximum d'acidité. Au bout de quelques heures, ce maximum est atteint ; l'acide formé et libre devient lui-même un inhibant à la marche ultérieure de la fermentation.

Nous éliminerons aussi de la moyenne les expériences où la quantité de potasse ayant servi à la neutralisation n'est pas indiquée.

Ce sont les six expériences suivantes :

	Quantité de KOH.	Acidité des laits formolés.
24 juillet.	?	100
27 —	?	78
7 août.	50	156
10 —	47	81
22 juillet.	41	94
2 octobre	35	94

Dans toutes les autres expériences, la quantité de potasse introduite pour neutraliser 50 cc. de lait a été inférieure à 30 cc.

Si nous faisons la moyenne de ces six expériences, nous arrivons exactement à 100 ; ce qui nous confirme dans notre opinion relativement à la légitimité de cette élimination.

Il reste alors 56 expériences, sur lesquelles il y a eu :

Égalité.	25 fois.
Excès des tubes formolés.	23 —
Excès des tubes témoins. .	8 —

Encore ces chiffres ne signifient-ils pas toute la différence qui existe entre le faible excès des 8 séries de témoins, et l'excès souvent considérable des 23 séries de tubes formolés.

Excès p. 100 des tubes formolés sur les témoins.		Excès p. 100 des témoins sur les tubes formolés.
3	27	3
7	28	7
7	29	7
8	32	9
10	37	15
10	46	16
13	48	20
15	52	23
21	61	
22	101	
25	113	

En sériant, la différence apparaît nettement.

La moyenne des 8 séries de tubes où il y a plus d'acidité dans les tubes témoins donne, pour les tubes formolés, 90 (témoins = 100).

La moyenne des 23 séries de tubes où il y a plus d'acidité dans les tubes formolés est de 132 (témoins = 100).

La moyenne générale de ces 56 séries d'expériences, portant sur 2 148 tubes, est donc de 112 d'acidité pour les tubes formolés, si les tubes témoins ont une acidité de 100.

On ne peut pourtant pas en conclure que les doses de formol minuscules (un millionième de milligramme par litre) activent la fermentation lactique dans la proportion de 12 p. 100. Car les chiffres de notation adoptés sont arbitraires, et ne représentent pas des quantités comparables à celles que donnerait un dosage volumétrique. Cela veut dire seulement que, si l'on fait cent expériences, dans chacune desquelles on aura à comparer 20 laits témoins et 20 laits formolés, 88 fois il y aura égalité ; 12 fois, il y aura excédent d'acidité en faveur des laits formolés.

Ce qui confirme rigoureusement cette accélération de la fermentation par des doses minuscules, c'est l'analyse même des conditions dans lesquelles l'expérience a été faite.

Nous pouvons, en effet, supposer *a priori* que la solution mère de formol s'épuise, soit par altération chimique, soit

par volatilisation du formol. S'il en est ainsi, au fur et à mesure que la solution mère s'appauvrit en formol, elle doit être de moins en moins active.

C'est ce que l'expérience a confirmé d'une manière tout à fait éclatante.

La même solution a servi du 27 juillet au 4 octobre pour être diluée dans le lait à la dose de 0^{gr},000 000 001. Or on voit nettement que cette solution est de moins en moins active.

Si nous séparons, d'après l'époque, les expériences en deux périodes : α, du 27 juillet au 10 août; β, du 20 août au 4 octobre, nous avons, pour les tubes formolés :

Période α. . .	Moyenne	= 133
— β. . .	—	= 100,6

On peut donc dire qu'à partir du 20 août la solution du formol s'était épuisée (ou tout au moins qu'elle avait perdu quelques-unes de ses propriétés). Et ainsi elle donne une expérience de contrôle bien remarquable, puisque alors on retrouve en moyenne exactement l'égalité entre les laits formolés et les laits témoins.

Avec les deux autres séries, du 3 au 18 juillet, et du 5 au 16 octobre, la même différence très nette nous apparaît.

Période	α du 3 au 8 juillet. . .	Moyenne	= 122
—	β du 9 au 18 — . . .	—	= 100
—	α du 5 au 8 octobre. . .	—	= 119
—	β du 10 au 16 — . . .	—	= 100

Nous attachons une importance considérable à cette constatation car elle élimine toute erreur systématique due à l'introduction du mélange formolé dans les laits qui doivent fermenter, et prouve que, lorsque le formol a disparu, la fermentation est égale dans les deux séries de tubes.

Ainsi, les expériences faites par la méthode des nuances de coloration entre les laits neutralisés donne exactement

les mêmes résultats que la méthode par titrage direct. Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous avons vu que l'acidité (pour des doses très faibles de formol) était, par rapport aux témoins, après fermentation, de 123, 109, 107, 109, 105, 101, 102, 109, 226, 203, 105, 105, 96, 96, 105, 103, 103, 100; somme toute, exactement comparable à l'excès que nous trouvons, par une autre méthode, pour les mêmes laits formolés ; quoique les doses de formol, dans ces expériences, soient trop variables pour permettre correctement une moyenne. (La moyenne est de 116, c'est-à-dire très voisine du chiffre de 112, obtenu par l'autre méthode.)

Nous croyons donc, par ces expériences, avoir prouvé que des doses infiniment petites de formol modifient la marche de la fermentation lactique.

III. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Si surprenant que paraisse, au premier abord, ce fait qu'une dose de 1 milligramme, répartie dans 100 mètres cubes, puisse exercer une influence, en réalité, nous devons, après réflexion, constater que cette action des doses faibles est générale.

Je rappellerai, pour mémoire, l'expérience classique de Raulin sur la végétation de l'*Aspergillus niger* dans des vases d'argent.

Les doses d'émanation du radium sont pondéralement tellement faibles, et cependant si efficaces, ainsi que je l'ai établi dans un mémoire antérieur[1], que, sans doute, le millionième de milligramme de formol est beaucoup plus lourd encore que la quantité d'émanation qui agit sur le ferment.

Même certaines réactions colorées se manifestent à des doses faibles comparables à celles-là. En cherchant la limite à laquelle la phénolphtaléine colore l'eau, j'ai vu qu'on parvient à distinguer deux litres d'eau dans l'un desquels on

1. *Arch. intern. de physiologie*, 1905, III, 130.

a mis $0^{gr},000\,001$ de phtaléine. C'est une dilution à peu près de même grandeur que nos doses minuscules de formol. Pourquoi le ferment lactique serait-il moins sensible à l'action du formol que notre rétine à la coloration rose de la phtaléine ?

Pour les zymases, on sait que des doses très faibles sont encore actives ; et, comme les zymases sont probablement en très faible quantité dans ce que nous considérons comme zymase pure, il s'ensuit que la dose active de zymase est peut-être vingt ou cent fois, ou même mille fois moindre que nous ne le supposons.

La sensibilité de certains organismes à des quantités d'oxygène infinitésimales (ENGELMANN) est surprenante ; et il s'agit même là de doses plus faibles encore.

Il semble, vraiment, que toutes les entreprises sur l'action des substances diverses aient porté sur des quantités trop fortes. Assurément, au point de vue pratique, cette action de fortes doses (centigrammes ou milligrammes par litre) est de grand intérêt ; mais, au point de vue théorique, aussi bien de la physique que de la physiologie générales, ces extrêmes dilutions de la matière ne doivent pas être négligées.

2° Action du chlorure de baryum.

I. — TECHNIQUE ET MÉTHODES.

Je dois revenir sur la méthode employée pour apprécier des effets minuscules sur la fermentation du lait.

Aussi bien cette étude, par sa nature même, qui est de juger des effets extrêmement faibles, exige-t-elle des précautions tout à fait spéciales.

S'il est vrai, ainsi que j'essayerai de le prouver tout à l'heure, que certains sels, comme le chlorure de baryum par exemple, agissent à la dose de 0 gr. 000 000 1 par litre, il s'ensuit d'abord que le nettoyage des vases et flacons où

se fait la fermentation doit être effectué avec le plus grand soin.

En effet, les ballons ou les tubes de verre dans lesquels le lait est mis à fermenter, ne doivent pas contenir la moindre impureté, soit au point de vue chimique, soit au point de vue bactériologique, puisque ces impuretés, si minuscules qu'elles soient, peuvent encore être plus considérables que la quantité de substance dont je me proposais d'étudier l'action.

Pour éliminer les germes, les ballons ou tubes étaient tous stérilisés à l'autoclave (105° à 115°).

Quant aux impuretés chimiques, les ballons étaient d'abord lavés à l'acide chlorhydrique; puis à la potasse; puis à l'eau distillée bouillante. Cela fait, ils étaient égouttés, et, une fois secs, traités par de l'alcool ammoniacal. On les rinçait ensuite à l'eau ordinaire, puis à l'eau distillée. Alors on les remplissait d'eau distillée, et on les laissait plusieurs heures en contact avec cette eau distillée. Au bout de ce temps, celle-ci était soigneusement égouttée; et le tube ou ballon était considéré comme propre.

Malgré tous ces soins, on n'est pas assuré que toute impureté a disparu, de sorte que d'autres précautions sont nécessaires.

Supposons que, sur dix tubes, il en existe un ayant trace d'une impureté, cette impureté va exercer quelque influence; mais l'influence ne sera pas considérable, puisqu'elle ne portera que sur un dixième des expériences. Si j'ai réparti 500 cc. de lait en dix tubes, la cause d'erreur due à l'impureté ne portera que sur 50 cc. de lait, tandis que, si j'ai mis les 500 cc. de lait dans un seul ballon, la cause d'erreur portera sur la totalité du lait.

De là, la nécessité de faire beaucoup d'expériences, portant sur un grand nombre de flacons. Au lieu de doser un flacon de 500 cc., je dosais de préférence dix flacons de 50 cc. chacun.

En effet, dans les expériences jusqu'ici entreprises sur

l'action des substances chimiques, on n'a étudié que l'effet des doses fortes, c'est-à-dire un effet assez intense; plus puissant que les actions inconnues et indéterminables qu'on ne peut éviter. Si l'on se place dans des conditions satisfaisantes, température à peu près identique, et ballons à peu près semblables, on aura, suivant les doses, des ralentissements tout à fait réguliers; et une seule expérience, avec un seul flacon témoin et un seul flacon pour des doses de 10 gr., 1 gr., 0.5 de $BaCl^2$ (par litre) je suppose, donnera des résultats très nets. Nul besoin de répéter l'expérience. Les effets seront incontestables.

Mais, si j'opère avec des doses de 0 gr. 000 000 001 de $BaCl^2$, l'effet extrêmement faible de cette faible dose pourra être masqué par d'autres causes, que je ne puis ni prévoir ni connaître; une impureté dans le flacon, une épaisseur différente du verre. un volume un peu moindre (par exemple erreur de 0 cc. 5, impossible à éviter, du lait mesuré), une exposition plus courte ou plus longue à la lumière, une température un peu plus élevée, une différence dans le lait mis à fermenter, partie supérieure ou inférieure (quoiqu'il soit recueilli dans le même et unique vase); une inexactitude dans le dosage, des poussières tombant dans un flacon et ne tombant pas dans l'autre : toutes causes évidemment minuscules, mais peut-être plus efficaces encore que la dose de 0 gr. 000 000 001 de $BaCl^2$, dose qui ne peut évidemment exercer qu'une action minuscule.

Autrement dit encore, il y a des causes de divergence dans la fermentation du même lait placé dans 20 ballons qui fermentent.

Toutes ces causes de divergence très faibles peuvent agir, et, malgré tous mes soins, je ne puis les éviter. Mais, si je prends 20 tubes, la probabilité indique qu'elles ne vont pas agir sur ces 20 tubes, et la moyenne de ces 20 tubes me donnera un chiffre plus vrai que le chiffre de chaque tube pris isolément.

Si je compare ces 20 tubes sans chlorure de baryum, à 20 tubes contenant 0 gr. 000 000 001 de chlorure de baryum, les mêmes causes d'erreur, à très peu près, auront agi, et, si la moyenne est notablement différente, j'aurai presque le droit de conclure que cette notable différence est due à l'action du chlorure de baryum.

Je veux déterminer l'effet d'une cause α qui n'est pas plus puissante que les causes β, γ, δ, ε, que je ne puis déterminer : le seul moyen de juger l'influence de α, c'est de faire un grand nombre d'expériences dans lesquelles évidemment interviendront β, γ, δ, ε; mais ces causes d'erreur, également réparties sur tous les flacons, me permettront de n'envisager que l'effet α, le seul qui soit constant, puisque c'est moi-même qui l'introduis dans l'expérimentation.

Cela posé, j'indiquerai les précautions prises pour assurer, autant que possible, l'homogénéité des flacons.

1° Lait recueilli dans le même vase, et agité à diverses reprises pour qu'il ait toujours la même composition. On avait d'ailleurs soin d'alterner la mise en flacons du lait, de manière à éviter toute erreur systématique due aux différences du lait exposé à l'air un peu plus ou moins longtemps. Dans les flacons contenant du chlorure de baryum en quantité variable A, B, C, D, E, F, G, etc., on mettait d'abord le lait en A, puis en E, puis en G, puis en B, puis en F, etc., par exemple.

2° Flacons disposés dans une conserve remplie d'eau, placée en une étuve très bien réglée ; et mis dans cette conserve en ordre aussi dispersé que possible;

3° Le dosage, ou mieux la saturation par une quantité identique de potasse, était fait dans le même ordre successivement pour un flacon de chaque espèce.

Malgré toutes ces précautions, on n'arrive pas à obtenir l'identité absolue dans la marche de la fermentation des laits qui paraissent cependant identiques; et je pourrais en citer d'innombrables exemples.

Je me contenterai de citer celui-ci.

On place 50 cc. de lait dans dix tubes contenant chacun 0 gr. 000 001 de chlorure de baryum ; puis, après fermentation, on ajoute à chacun de ces tubes la même quantité de potasse voisine de la saturation. On trouve alors que les teintes ne sont pas uniformes, mais très différentes. Si l'on classe les tubes d'après leur couleur, on trouve en donnant les *coefficients* d'après la couleur (1 étant le plus rouge) :

Coefficients.	Nombre de tubes.	Coefficients.	Nombre de tubes.
1	0	2.5	1
1.5	1	3	5
2	1	3	1
»	»	4	1

Ainsi, quoique ces flacons eussent dû être tous les dix exactement semblables, on a pu les grouper en six groupes de colorations différentes. Ce sont les interventions de ces causes minimes, inconnues, β, γ, δ, ε, dont je parlais tout à l'heure, qui ont créé ces divergences.

La valeur moyenne, établie d'après les coefficients, sera 2.85, c'est-à-dire, comme on voit, très voisine de 3, qui est évidemment le chiffre moyen répondant à l'intensité de la fermentation.

Si j'avais dosé la totalité de ces 500 cc. réunis en un seul vase, le flacon très acide (au coefficient 4) aurait pu, en introduisant une quantité d'acide anormal, modifier et fausser le résultat, tandis qu'avec cette méthode de mensuration, l'erreur due à cette acidité (que je suppose rendue trop forte par une cause accidentelle) ne porte que sur un dixième des expériences.

Sans insister sur les autres conditions techniques, je dirai seulement :

1° Que le lait était du lait absolument pur, non stérilisé, additionné ou non de potasse, avant la fermentation.

2° Que la phénolphtaléine était mélangée au lait avant

fermentation et dosage, à la dose d'environ 0 gr. 05 par litre de lait (*in* 5 cc. d'alcool).

3° Que la solution de potasse était de 20 grammes par litre de KOH.

4° Que, dans le cas où les tubes étaient, au cours de la fermentation, neutralisés par une quantité identique de potasse, ils étaient agités avec des bouchons de caoutchouc aseptisés, chaque tube ayant son bouchon spécial.

5° Que tous les tubes étaient de dimensions rigoureusement égales.

Le chlorure de baryum employé a été un sel cristallisé très pur.

On a constaté qu'en solution à 0 gr. 01 par litre, on voit très bien se produire un louche par l'acide sulfurique, mais qu'à la dose de 0 gr. 001 on ne peut plus percevoir de précipitation ni de louche.

Pour simplifier, j'appellerai φ la quantité de baryum égale à 0 gr. 01 (par litre). On aura alors :

$$\varphi^2 = 0.01 \qquad \varphi^3 = 0.001 \qquad \varphi^4 = 0.0001, \text{ etc.}$$

II. — LE CHLORURE DE BARYUM AGIT A DOSE PLUS FAIBLE QUE NE L'ÉTABLISSAIENT LES EXPÉRIENCES ANTÉRIEURES.

Si l'on recherche quelle activité a été jusqu'ici assignée aux sels de baryum sur la marche des fermentations, on voit que la dose nécessaire pour arrêter et ralentir la fermentation lactique est considérable.

J'avais, il y a longtemps, trouvé que le baryum était toxique par dixième de molécule (par litre), soit à la dose d'environ 12 grammes par litre.

Chassevant[1], reprenant avec moi ces recherches, a vu qu'il fallait 34 gr. 3 de baryum métallique (soit 44 gr. de

1. Action des sels métalliques sur la fermentation lactique. *Trav. du Lab. de Physiologie de Ch. Richet*, 1898, IV, 292, 293.

chlorure de baryum) pour arrêter complètement la fermentation du lait.

On peut donc admettre qu'à des doses variant entre 10 grammes et 40 grammes par litre, les sels de baryum ralentissent ou arrêtent la fermentation.

A doses plus faibles, ainsi que les autres métaux, comme je l'ai montré[1], les sels de baryum accélèrent la fermentation.

Voici une expérience qui le prouve.

Expérience I. — (15 nov.)

On met du lait dilué de son volume d'eau dans des tubes témoins, et dans des tubes contenant par litre 1 gramme de chlorure de Ba. Chaque tube est de 50 cc. de liquide[2].

Après fermentation (acidité finale = 0.313 de SO^4H^2) on trouve pour la coloration :

Coefficients.	Tubes à 10 φ.	Tubes témoins.
1	0	1
2	0	1
3	1	3
4	4	4
5	1	1
6	0	0
7	5	0

Tubes à 10 φ = 5.3 = 166
Tubes tém. = 3.3 = 100.

Une autre expérience a donné des résultats plus nets encore.

Expérience II. — Lait non dilué. Ac. finale = 0.118.

	10 φ.	Témoins.		10 φ.	Témoins.
1	0	1	4	0	3
2	0	3	5	0	2
3	0	4	6	6	0
	10 φ. = 6	= 194	Témoins = 3.1		= 100

1. *Comptes rendus de l'Ac. des sciences*, 1892, CXIV, 1494.

2. Dans tous les cas qui ne seront pas indiqués, il s'agira d'une dose de 50 cc. de liquide. L'acidité finale sera toujours indiquée en grammes d'acide sulfurique pour 100 grammes de liquide.

Les mêmes tubes, tous neutralisés et mis de nouveau à fermenter, ont été ensuite traités par la même quantité de potasse.

Ac. finale = 0.2724.

	10 φ.	Témoins.		10 φ.	Témoins.
1	0	7	4	1	1
2	0	0	5	1	1
3	0	2	6	4	1
	10 φ. = 5.5 = 239		Témoins = 2.3		= 100

D'ailleurs le fait que le chlorure de baryum, à dose moyenne (1 gr. par litre), accélère la fermentation lactique n'a rien de surprenant. Il en est ainsi pour tous les sels métalliques ; et cela rentre dans la loi générale.

Il est plus difficile d'établir l'action des très faibles doses. Car, selon les conditions mêmes de la fermentation — et elles sont d'une complexité extrême — il peut y avoir accélération ou ralentissement.

Il est nécessaire, comme on le verra, de tenir compte de la période de la fermentation à laquelle le dosage a été fait ; et cette période peut être appréciée par la quantité de potasse nécessaire à la saturation.

Le rapport d'acidité entre les tubes barytés et les tubes témoins est évidemment, comme nous l'avons indiqué dans le mémoire précédent, déterminé par les différences de coloration constatées entre les divers tubes, et appréciées par des chiffres *arbitraires*. De nombreuses expériences de contrôle m'ont montré que ce procédé d'appréciation est plus délicat que le simple titrage colorimétrique ordinaire avec lequel il concorde absolument, mais qu'il dépasse en sensibilité. En effet, lorsqu'il s'agit de simples nuances, au bout de une ou deux minutes seulement, la teinte change quelque peu, soit parce que la fermentation lactique continue, soit parce que la saturation des acides faibles organiques très dilués n'est pas instantanée, soit parce qu'il y a une légère action du CO^2 de l'air sur les liquides très faiblement potas-

siques. Toutes ces causes concourent peut-être au même résultat, et nécessitent la comparaison des couleurs *au même moment* de l'expérience.

DATE.	DOSE D'ACIDE (EN POIDS de SO^4H^2 pour 100 gr. de lait).	ACIDITÉ. TÉMOINS = 100.										
		10 ♀	♀	♀^{2}	♀^{3}	♀^{4}	♀^{5}	♀^{6}	♀^{7}	♀^{8}	♀^{9}	♀$^{10, 11, 12}$
29 novembre.	0,09	»	»	109	»	»	»	89	79	64	76	76
18 — .	0,12	193	74	84	64	»	71	»	58	»	58	»
6 décembre .	0,13	»	»	»	65	85	»	85	84	69	92	84
21 — .	0,13	»	»	»	»	78	74	68	71	82	85	97
25 novembre.	0,19	»	82	»	77	»	»	107	90	»	96	»
20 janvier. . .	0,19	»	»	»	»	104	114	65	74	95	11	»
22 novembre.	0,19	»	167	149	136	»	121	163	»	140	»	140
30 — .	0,29	»	»	»	»	103	90	»	100	»	103	88
24 janvier. . .	0,21	»	»	»	»	112	122	94	106	94	»	»
8 décembre .	0,21	»	»	139	106	105	177	127	124	121	146	138
20 novembre.	0,31	272	»	232	150	»	»	118	»	163	»	160
28 — .	0,33	»	»	»	100	124	144	107	107	90	84	»
23 janvier. . .	0,38	»	»	»	»	»	125	76	100	100	»	»
17 — .. .	0,44	»	»	»	»	»	»	137	126	120	175	»
3 décembre .	0,44	»	111	165	85	91	163	130	122	65	»	»
8 janvier.. .	0,55	»	»	»	»	»	111	125	109	100	109	»
7 décembre .	0,55	»	»	»	93	86	75	91	60	90	106	128
25 novembre.	0,59	»	163	115	112	»	106	119	119	»	125	103
29 décembre .	0,61	»	»	»	95	95	97	119	114	74	61	95
2 janvier. . .	0,66	»	»	»	»	»	85	117	90	105	108	98
31 décembre .	0,71	»	»	»	»	»	149	117	75	98	88	91
5 — .	0,70	»	»	»	»	118	111	128	145	137	»	»
1er — .	0,80	»	98	126	132	120	128	96	»	114	122	»
26 novembre.	0,80	»	»	»	80	103	95	94	75	92	100	»

Je ferai remarquer d'abord la différence très nette de l'action du chlorure de baryum suivant le degré d'acidité. Au début de la fermentation (quand la quantité de potasse à ajouter pour saturation est faible) les doses de $BaCl^2$ sont ralentissantes.

	Acidité inférieure à 0,18.	Acidité supérieure à 0,18.	Proportion p. 100. Si pour les doses inférieures à 0,18 l'acidité = 100, elle sera pour les doses supérieures à 0,18.
♀	74	124	165
♀^{2}	84	139	165

	Acidité inférieure à 0,18.	Acidité supérieure à 0,18.	Proportion p. 100. Si pour les doses inférieures à 0,18 l'acidité = 100, elle sera pour les doses supérieures à 0,18.
♀^{3}	65	102	157
♀^{4}	82	105	128
♀^{5}	73	115	157
♀^{6}	81	112	138
♀^{7}	78	105	134
♀^{8}	72	100	139
♀^{9}	84	108	128
♀^{10}	86	107	124

Pour avoir la moyenne, nous devons donc faire deux groupes A et B, selon l'acidité de la liqueur fermentée ; autrement dit, selon le progrès de la fermentation[1].

GROUPE A

	Ac. de 0 à 0,18 de SO^4H^2.	Nombre d'expériences.		Ac. de 0 à 0,18 de SO^4H^2.	Nombre d'expériences.
♀	74	I	♀^{6}	81	III
♀^{2}	84	I	♀^{7}	78	IV
♀^{3}	65	II	♀^{8}	72	III
♀^{4}	82	II	♀^{9}	84	IV
♀^{5}	73	II	♀^{10}	86	III

GROUPE B

	Acidité de 0,18 à 0,86 de SO^4H^2.	Nombre d'expériences.		Acidité de 0,18 à 0,86 de SO^4H^2.	Nombre d'expériences.
♀	124	V	♀^{6}	112	XVIII
♀^{2}	139	V	♀^{7}	105	XVI
♀^{3}	102	X	♀^{8}	100	XVI
♀^{4}	105	XI	♀^{9}	108	XI
♀^{5}	115	XVI	♀^{10}	107	VIII

Chacune de ces expériences représente en réalité 20 expériences ; car, en général, le nombre des tubes mis à fer-

1. Nous éliminerons de la moyenne : 1° L'expérience du 20 novembre, dans laquelle les chiffres sont manifestement trop forts ; 2° Dans le groupe B les deux chiffres les plus forts (175 du 17 janvier, 177 du 8 décembre) et les deux chiffres les plus faibles (60 du 7 décembre et 61 du 29 décembre) ; dans le groupe A, de même les deux chiffres les plus forts et les deux chiffres les plus faibles : 109 ; 58 et 58.

menter, par comparaison avec les témoins, était de 10, quelquefois un peu supérieur, mais rarement, comme rarement aussi inférieur ; de sorte que, lorsque nous comptons, pour φ^6 par exemple, 18 expériences, en réalité, la moyenne est la moyenne de 360 dosages.

Il est assez surprenant qu'au delà de φ^8, pour des doses de φ^9 et de φ^{10}, il semble exister encore quelque activation de la fermentation lactique. Mais, — sans prétendre que toute efficacité à cette faible dose est impossible, — il s'agit d'une moyenne d'expériences bien moins nombreuses que pour φ^5, φ^6, φ^7, φ^8, de sorte que les chiffres moyens de 107 et de 108 sont moins justifiés que les précédents.

Si même on considérait, par suite de leur extrême dilution, φ^9 et φ^{10} comme des liqueurs témoins, l'accélération de φ^5 et de φ^6 n'en serait que plus évidente.

On remarquera que la courbe semble avoir deux inflexions : l'une aux environs de φ^3, comme si, à cette dose, assurément faible, de 0 gr. 001 par litre, l'action du chlorure de baryum au point de vue chimique (accélération par de faibles doses) s'effaçait, pour donner naissance à une autre action.

Nous aurons l'occasion d'y revenir. Mais auparavant, au lieu d'adopter la méthode synthétique, qui consiste à résumer en tableaux les expériences, interrogeons la méthode analytique. Nous allons voir qu'elle donne des résultats analogues. J'en citerai seulement quelques exemples :

3 décembre.
Acidité = 0,436
de SO^4H^2 p. 100.

φ^1	111	φ^6	130
φ^2	165	φ^7	122
φ^3	85	Témoin[1]	104
φ^4	91	Témoin[2]	96
φ^5	163	Témoin[1] et [2].	100

On voit, en omettant le φ^8 qui est aberrant, que la courbe est régulière. Elle se divise en deux. D'abord, à une dose

relativement forte (φ^2) il y a accélération considérable. Puis un nouveau phénomène, qui n'est probablement pas de même ordre, survient, et la fermentation n'est que légèrement retardée : $\varphi^3 = 85$, $\varphi^4 = 91$. Puis elle est manifestement accélérée : $\varphi^5 = 163$. A partir de ce point, qui semble vraiment être le point critique pour le baryum, l'accélération devient de moins en moins marquée $\varphi^6 = 130$, $\varphi^7 = 122$.

Nous retrouverons à peu près la même courbe pour l'expérience du 28 novembre.

Acidité = 0,327 de SO^4H^2 p. 100.

φ^3	100	φ^7	107
φ^4	124	φ^8	90
φ^5	144	φ^9	84
φ^6	107	Témoin.	100

Les trop faibles acidités de φ^8 et de φ^9 rendent très nette l'acidité forte des doses de φ^5 et φ^4.

On peut dire qu'aux environs de φ^5, φ^6 et φ^7, il y a toujour un maximum d'action. Dans l'expérience du 5 décembre le maximum a été très nettement à φ^7.

Acidité = 0,800 de SO^4H^2.

φ^4	118	φ^7	145
φ^5	111	φ^8	137
φ^6	128	Témoin.	100

III. — DE L'ACTION DES FAIBLES DOSES DU CHLORURE DE BARYUM INTRODUIT A L'ÉTAT DE SICCITÉ.

Il m'avait semblé que les résultats étaient différents selon que la solution de chlorure de baryum était ancienne ou récente. J'ai alors procédé de la manière suivante pour avoir dans tels ou tels flacons des quantités minuscules de sels, à l'état de siccité.

Une petite quantité d'une solution donnée (5 cc. ou 10 gouttes ou 1 goutte) était mise dans des flacons, qui étaient ensuite évaporés à siccité. La minuscule quantité de sel res-

tait, bien entendu, dans le vase, et, lorsqu'on y introduisait du lait, elle entrait aussitôt en dissolution.

Cette quantité de sel était d'ailleurs tellement faible qu'on ne pouvait rien voir après évaporation complète du liquide.

Je donnerai ici l'ensemble de ces recherches sous forme de tableau.

BACl² (Siccité).						
DATE.	DOSE en SO^4H^2 de potasse nécessaire pour la saturation p. 100.	(Témoins = 100.				
		♀^{5}	♀^{6}	♀^{7}	♀^{8}	♀^{9}
26 décembre	0,13	80	70	80	110	100
20 janvier..	0,19	138	137	86	117	»
21 décembre	0,24	»	122	105	»	108
23 —	0,34	»	106	93	116	106
23 janvier..	0,38	123	61	46	77	»
29 décembre	0,41	80	85	160	135	»
12 —	0,41	»	»	»	95	89
17 janvier..	0,44	»	100	113	75	81
22 décembre	0,46	24	»	75	50	50
27 —	0,46	80	80	106	97	93
8 janvier..	0,55	106	102	103	101	103
4 —	0,57	115	66	107	55	100
20 décembre	0,62	74	68	71	82	85
16 —	0,66	»	83	»	61	»

En sériant, et en éliminant le chiffre maximum 160, et le chiffre minimum 24, ainsi que l'expérience du 26 décembre où la dose d'acide formé a été inférieure à 0.18, on a :

	♀^{5}	♀^{6}	♀^{7}	♀^{8}	♀^{9}
Moyenne générale. . .	102	92	90	89	91

Aussi bien, reprenant dans l'ensemble tous ces chiffres, en éliminant les expériences où la dose d'acide formé a été inférieure à 0.18 de SO^4H^2 p. 100, nous trouvons pour les

tubes contenant du $BaCl^2$ à l'état de siccité, ou du $BaCl^2$ en solution, les chiffres suivants :

	Siccité.	En solution.	Si les tubes secs = 100.
Témoins.	100	100	100
φ^5	102	115	113
φ^6	92	112	119
φ^7	90	105	117
φ^8	89	100	112
φ^9	91	108	118

Ce qui donne une moyenne totale, en attribuant à ces chiffres les coefficients de leur nombre :

Témoins.	100		
		φ^7	100
φ^5	111	φ^8	95
φ^6	104	φ^9	100

Il n'est donc absolument pas douteux qu'aux doses de φ^5 et φ^6, c'est-à-dire d'un centième et d'un millième de milligramme par litre, le chlorure de baryum exerce une action, et il est très probable qu'à des doses dix fois et cent fois plus faibles (φ^7, φ^8 et peut-être φ^9) cette action n'est pas nulle.

Revenons à la différence d'action entre le chlorure de baryum desséché, puis dissous. L'interprétation en est difficile.

Il s'agit d'abord de savoir si, en comparant les flacons où le chlorure de baryum est desséché et ceux où il est mis à l'état de dissolution, nous pouvons trouver une différence d'action.

A cet égard nous avons d'abord quatre expériences comparables.

Soit l'acidité des flacons à $BaCl^2$ desséché égale à 100, quelle a été l'acidité des flacons à $BaCl^2$ dissous (pour des quantités égales de $BaCl^2$) ?

	Acidité en SO^4H^2	φ^4	φ^5	φ^6	φ^7	φ^8	φ^9	Témoins.
20 janvier.	0,19	104	91	53	94	89	»	119
12 —	0,40	»	»	»	»	133	123	93
17 —	0,44	»	»	84	70	98	133	61
8 —	0,55	»	88	128	90	100	97	105
	Moyenne.	104	90	88	85	105	117	95

Mais le nombre d'expériences est trop petit, et les chiffres trop discordants, pour qu'il soit permis de conclure.

D'autant plus que, dans deux expériences où le procédé de notation a été différent, et que par conséquent on ne peut comparer à celles-ci, il a paru que les flacons avec $BaCl^2$ en solution étaient plutôt plus acides que les autres.

Je donne ici ces deux expériences ; elles vont prouver combien de données ignorées encore peuvent agir sur la fermentation.

Le 23 janvier, du lait est dilué dans sept fois son volume d'eau stérilisée. On met de cette liqueur 500 cc. dans des flacons de même volume. Après fermentation l'acidité est de 0.383 de SO^4H^2 p. 100. On a par la graduation des teintes[1] :

Coefficient.			
1	φ^4	6	Tém. [φ^8]
2	[φ^4] φ^7	7	φ^5
3	φ^6	8	[Tém.] [φ^8]
4	φ^8	9	[φ^5] [φ^7]
5	Tém.		

Si l'on fait les desséchés = 100, on a pour les tubes à $BaCl^2$ dissous :

φ^4	200	φ^7	450
φ^5	128	φ^8	200
φ^6	200	Tém.	145

Par conséquent dans cette expérience, où les tubes avaient été stérilisés les uns comme les autres à 110°, il y a eu constamment un notable excès d'acidité quand il n'y avait pas eu dessiccation préalable du $BaCl^2$.

L'expérience du 21 janvier, faite aussi avec du lait

1. Ces φ entre parenthèses se réfèrent aux flacons où le $BaCl^2$ n'a pas été évaporé.

dilué à 7 fois son volume, a donné des résultats analogues. (Acidité = 0.11.)

1	φ^8	4	φ^9 φ^7
2	[Tém.] Tém.	5	φ^6 [φ^7]
3	Tém. [φ^9]	6	[φ^8] [φ^6]

Si l'on fait les desséchés = 100, on a pour les tubes à $BaCl^2$ dissous :

φ^6	120	φ^9	75
φ^7	125	Tém.	80
φ^8	600		

Pourquoi, entre les expériences du 23 et du 21 janvier d'une part, et, d'autre part, celles des 20, 12, 17 et 8 janvier, y a-t-il une différence si grande? accélération dans un cas, ralentissement dans l'autre? serait-ce parce que le lait avait été dilué dans la série du 21 et du 23 janvier, et non dilué dans les autres? Pour le moment cela importe peu. Il suffit de montrer que des influences très faibles, et que nous ne soupçonnons même pas, peuvent agir sur la marche de la fermentation.

Du moment qu'une cause modifie la fermentation, si peu que ce soit, ce peut être dans un sens ou dans l'autre, et il faut très peu de chose pour qu'une accélération devienne un ralentissement. Même il n'est pas douteux que la même cause qui au début de la fermentation est accélérante, plus tard soit ralentissante, et inversement, de sorte qu'au point où les courbes, très voisines d'ailleurs, s'entrecroisent, il n'y a plus d'effet appréciable. C'est ce qui rend cette recherche si difficile : car il s'agit de démêler ces actions faibles, agissant concurremment, et en sens variables, suivant les conditions différentes.

D'ailleurs, pour que cette méthode de dosage par les coefficients colorimétriques ne soit pas incriminée, je vais donner quelques chiffres se rapportant à des dosages faits par la méthode classique, c'est-à-dire en déterminant la

quantité de potasse nécessaire pour arriver à la saturation.

Expérience du 29 décembre ($BaCl^2$ dissous).

Poids de KOH nécessaire pour saturer 500 cc. de lait fermenté.
1 cc. de KOH = 0,0243 de SO^4H^2.

φ^6	145,9	Tém.	135,6
φ^7	143,5	φ^{10}	132,8
φ^3	142,6	φ^8	130,0
Tém.	142,4	φ^9	130
φ^{11}	139,1	φ^4	130
φ^5	137,1		

Ce qui, si l'on fait les deux témoins = 100, donne :

φ^3	103	φ^8	76
φ^4	86	φ^9	69
φ^5	96	φ^{10}	86
φ^6	118	φ^{11}	103
φ^7	113		

L'expérience du 8 janvier est instructive tout particulièrement ; car elle est très homogène, et montre l'action comparée des tubes desséchés et des tubes non desséchés.

Poids de KOH (pour 500 cc. de lait).

	Tubes desséchés.		Tubes non desséchés.	
	Absolu.	Centés.	Absolu.	Centés.
φ^5	161,8	106	157,8	103
φ^6	155,3	102	159,9	104
φ^7	156,9	103	158,2	103
φ^8	153,5	101	154,0	101
φ^9	156,4	103	152,2	99
Tém.	152,0	100	153,0	100

La moyenne sera alors :

φ^5	104,5	φ^8	101
φ^6	103	φ^9	101
φ^7	103	Tém.	100

L'expérience du 23 décembre est aussi très homogène ($BaCl^2$ desséché).

Poids de KOH pour 500 cc. de lait.

	Absolu.	Centés.		Absolu.	Centés.
φ^4	50,1	108	φ^{11}	47,3	100
φ^6	57,4	122	φ^{11}	47,0	100
φ^7	49,5	105	Tém.	47	100
φ^9	50,8	109	Tém.	47	100
φ^{10}	47,7	102			

Expérience du 20 décembre ($BaCl^2$ desséché).

Poids de KOH nécessaire pour 500 cc. de lait.

	Absolu.	Centés.		Absolu.	Centés.
			φ^8	125,0	96
φ^4	123,8	94,5	φ^8	125,8	97
φ^5	122,5	94	φ^{10}	129,4	99
φ^6	120,7	92	φ^{11}	128,9	99
φ^7	121,7	93	Tém.	130,3	100

Il est intéressant de rapprocher ces deux dernières expériences qui, malgré l'apparence, concordent si bien entre elles. Car dans l'un et l'autre cas le maximum d'effet, soit accélérateur, soit retardateur, a été pour la dose de φ^6 allant ensuite par degrés en s'atténuant.

122	105	109	102	100
92	93	97	96	99

Finalement, quelle que soit la méthode adoptée, on arrive à cette conclusion que des doses extraordinairement faibles d'un sel aussi peu actif qu'un sel de baryum, agissent sur les éléments vivants.

Quoique probablement les doses de φ^8 et φ^9 aient encore quelque pouvoir, ne prenons que la dose de φ^7, c'est-à-dire 0 gr. 000 000 1 par litre, ce qui représente le dix milliardième. Nous arrivons à l'action efficace de doses minuscules.

IV. — CONCLUSIONS ET THÉORIES.

Quoiqu'il s'agisse ici de faits paraissant invraisemblables, on trouve, dans les auteurs, des faits analogues,

concordant bien avec cette action possible des doses minuscules.

Je signale d'abord l'expérience célèbre de Raulin, qui a vu l'influence de quantités très faibles de zinc et d'argent. Dans un vase d'argent, encore que probablement il ne se dissolve pas de quantités appréciables du métal, la fermentation de l'*Aspergillus niger* diminue énormément.

Une dose d'aconitine de un dixième de milligramme, exerce, chez un homme adulte, une action médicamenteuse qui n'est pas contestable. En supposant que cet alcaloïde diffuse également dans toutes les parties de l'organisme, 0 gr. 000 1 pour un homme de 100 kil. représente à peu près 0 gr. 000 001 par kil., soit φ^6.

Probablement, avec certaines toxines animales, l'activité toxique s'observe pour des doses plus faibles encore, même en supposant que l'on dispose d'une substance pure, la botuline par exemple.

Dans mon mémoire sur l'émanation du radium, j'ai vu que des doses égales à 0.01 d'émanation par litre avaient encore une action. Or les quantités pondérales que dégage en une heure le radium sont certes inférieures à un cent millième de son poids ; de sorte que l'émanation de 0,01 de radium est certainement active à une dose moindre que 0.000 000 1 (φ^7).

Les proportions pondérales et odorantes de musc sont de cet ordre. Un fragment de musc, sur lequel passent des milliers de litres d'air, leur communique une odeur très perceptible, quoiqu'il ne change pas sensiblement de poids.

K.-V. Nägeli[1] a vu qu'une dose de 0 gr. 000 01 (φ^5) de cuivre fait mourir des algues.

1. *Ueber die oligodynamischen Erscheinungen an lebenden Zellen. Neue Denkschriften der allgem. Schweiz. Gesellsch. f. d. ges. Naturwiss.*, 1893, XXXIII, cité par Hamburger. *Osmotischer Druck und Ionenlehre.* Wiesbaden, 1904, III, 241.

G. Galeotti[1], étudiant l'action du cuivre, à l'état colloïdal, a trouvé qu'il était actif à la dose de 1 gr. pour 126 millions de litres (φ^6) sur des colonies de *Spirogyra nitida.*

Israel et Klingmann[2] ont répété avec le cuivre les expériences de Nägeli sur les protozoaires, et ils ont constaté qu'à une dose très faible (cuivre métallique laissé quelque temps dans de l'eau distillée) il y avait altération des protoplasmes, dissociation des protoplastes et agglutination des chromatophores.

D'autre part, les expériences de Bredig (*Phys. Zeit.*, et de M. V. Berneëk (*Zeitsch. f. physik. Chemie*, XXXI, 258) ont établi que le platine, à la dose de 1 gr. dans 50.000 litres. soit 2 φ^3, agit comme un ferment très actif, analogue aux zymases. Mais la dose de φ^3 est déjà très forte, relativement à celles que nous examinons ici.

L'analyse des courbes données par des doses décroissantes du même sel nous permet de pénétrer dans la nature de cette action.

En prenant les doses de 10 φ, de φ, φ^2, φ^3, φ^4 et en calculant les moyennes des expériences y afférentes, nous trouvons :

$10\ \varphi = 151$	$\varphi^5 = 95$
$\varphi = 88$	$\varphi_4 = 96$
$\varphi^2 = 110$	

Pour avoir des chiffres réguliers, prenons la moyenne de φ et φ^2, ce qui donne :

$10\ \varphi = 151$	$\varphi^5 = 115$
φ et $\varphi^2 = 100$	$\varphi^6 = 112$
$\varphi^3 = 95$	$\varphi^7 = 105$
$\varphi^4 = 96$	$\varphi^8 = 100$

1. *Ueber die Wirkung kolloïdaler und elektrolytisch dissocierter Metallösungen auf die Zellen.* (*Biol. Centralbl.*, 1901, xxi, 321-329.)

2. *Oligodynamische Erscheinungen an pflanzlichen und tierischen Zellen. Arch. de Virchow*, 1897, cxxvii.

En nous reportant aux chiffres de φ^5, φ^6, donnés plus haut, nous voyons nettement :

1°) qu'avec de très fortes doses (2 gr. par litre) de chlorure de baryum, il y a une accélération de la fermentation ;

2°) qu'à la dose de 0 gr. 1 et 0 gr. 01 il y a une tendance à revenir à la normale ; que, pour des doses de φ^3 et φ^4, il y a une légère diminution, à peine sensible, mais que, très brusquement, à partir de φ^5, la courbe se relève ($\varphi^5 = 115$) ;

3°) qu'aux doses de φ^5, φ^6, φ^7, l'accélération reste à peu près la même quoique la courbe tende à se rapprocher lentement de la normale.

Tout se passe comme si, à partir de la dilution φ^5, soit d'un centième de milligramme par litre, les propriétés du chlorure de baryum s'étaient modifiées. C'est là une hypothèse d'autant plus légitime qu'aucune réaction chimique ne permet plus de déceler la présence du chlore et du baryum.

S'agit-il là d'une *ionisation*, c'est-à-dire d'une transformation d'ions chimiques en ions électriques ? L'hypothèse a été d'une manière générale présentée par VAN DER STEMPEL[1] pour appuyer le principe de l'homéopathie. Mais, ainsi que l'a justement fait remarquer BRAND[2], à partir du moment où la molécule chimique s'est transformée en ions, toute dilution ultérieure ne pourra que diminuer l'effet toxique.

Il me paraît rationnel d'admettre au moins provisoirement une hypothèse analogue, fondée sur cette série d'expériences positives. Après que l'effet des doses faibles de sel a disparu, un autre effet se manifeste, quand la dilution augmente ; et on ne peut l'attribuer à une action chimique, puisque graduellement cet effet a disparu. C'est un effet d'autre ordre, probablement électrique, dû à la transformation de la molécule en ses électrons constitutifs.

1. Cité par HAMBURGER, *loc. cit.*, 240.
2. Cité par HAMBURGER, *ibid.*

Ce qui rend cette hypothèse vraisemblable, c'est que les sels desséchés, puis redissous, n'agissent pas de la même manière que quand ils sont depuis longtemps en dissolution; il y a donc là un phénomène nouveau qui se produit, et qui, tout en étant de nature chimique, relève d'une chimie moléculaire toute spéciale, et encore inconnue.

On a le droit de comparer l'état d'un sel dilué dans une quantité énorme d'eau, à l'état d'un gaz raréfié par le vide dans l'ampoule de Crookes.

Donc, au point de vue théorique, il semble que cette action des doses faibles soit de grande importance, puisqu'elle nous fait entrevoir des phénomènes plus compliqués qu'on ne pourrait d'abord le supposer, une sorte de dissociation de la matière dont nous ne connaissons pas encore la nature.

D'ailleurs, sans faire d'hypothèses, nous croyons avoir prouvé que, même pour une substance aussi peu toxique que le baryum, des doses extrêmement faibles sont encore très efficaces. C'est là un fait d'ordre très général, et le rôle de l'infiniment petit n'est pas moindre pour les substances chimiques que pour les organismes microbiens.

3° Action des métaux. — Périodes d'accélération et de ralentissement.

En continuant sur la fermentation lactique l'étude des doses faibles de substance, avec d'autres métaux que le baryum, à savoir avec le platine, l'argent, le cobalt, le thorium, le lithium, le thallium, le vanadium, l'uranium et le manganèse, j'ai pu déceler une sorte de loi générale pour l'action des doses minuscules.

§ I. — TECHNIQUE.

Sur un point j'ai dû perfectionner ma méthode.

Il s'agit du moment où se fait le dosage comparatif. Ce

moment doit être rigoureusement le même pour tous les tubes; ce qui est une condition difficile à réaliser, car, malgré toute la rapidité qu'on peut mettre, il faut au moins une heure pour verser la même quantité de potasse (5 cc. par exemple) dans cent cinquante tubes. Or les tubes neutralisés les premiers ont un croît plus rapide que les tubes neutralisés les derniers; car, dans une solution neutre ou légèrement alcaline, l'acidité n'oppose aucun obstacle à la fermentation comme elle le fait dans une solution fortement acide, et en une heure cette différence de croît exerce une influence considérable, plus grande que les différences qu'il s'agit de constater.

Le seul moyen de remédier à cette difficulté, c'est de faire le dosage en inversant l'ordre de saturation. Soient par exemple des flacons A, B, C, D, E; il faudra les saturer dans un ordre régulier, ascendant d'abord : A, B, C, D, E; puis descendant : E, D, C, B, A, et ainsi de suite, de sorte que les durées pendant lesquelles les solutions ont été saturées, seront, en moyenne arithmétique, les mêmes pour A, B, C, D, E.

Outre cela, il faut après saturation attendre un certain temps avant de faire la comparaison; car il est évident que, s'il y a une différence de croît entre deux flacons : l'un saturé depuis dix minutes, l'autre saturé depuis deux minutes, cette différence sera moindre si l'un est saturé depuis soixante-dix minutes, et l'autre depuis soixante-deux minutes.

Aussi peut-on procéder de la manière suivante : les flacons étant additionnés de la même quantité de potasse (en ordre ascendant et en ordre descendant méthodiques), on attend une heure ou deux, jusqu'à ce que la décoloration soit complète pour certains tubes, et on note ceux qui se décolorent les premiers, et ainsi de suite jusqu'à ce que tous les flacons soient finalement décolorés. Cette méthode est d'autant plus recommandable que les différences de colora-

tion par la phtaléine sont appréciables pour les teintes faibles avec beaucoup plus de précision que pour les teintes fortes, et que le moment de la décoloration complète ou incomplète est plus facile que la différence de coloration entre deux flacons colorés l'un et l'autre.

On a ainsi une graduation dans l'activité de la fermentation, donnée plutôt par le moment où la liqueur atteint un certain degré d'acidité que pour la quantité d'acide à un moment donné. Mais on voit sans peine que le résultat est le même, puisque aussi bien il s'agit de juger moins la quantité d'acide formé que l'activité comparative des diverses liqueurs qui fermentent.

Dans ces conditions il arrive parfois qu'on hésite entre deux flacons presque identiques. Alors, par l'addition d'une ou deux gouttes de la solution potassique, on arrive presque toujours à saisir une différence, si minime qu'elle soit, ce qui permet d'établir une classification.

Dans bon nombre de cas j'ai mis à fermenter de plus grandes quantités de lait (dilué) que précédemment : tantôt 500 cc., tantôt 1000 cc. J'aurai soin d'indiquer quand l'expérience a porté sur des tubes de 50 cc. ou sur des flacons contenant 500 cc. ou 1000 cc.

Ma notation sera la même que dans les mémoires précédents. φ signifie 0.1, de sorte que $\varphi^2 = 0.01$; $\varphi^3 = 0.001$, etc., dans un litre de liquide.

J'appellerai pour simplifier *dosage par coloration*, la méthode de mensuration, en chiffres arbitraires, que j'ai avec détail expliquée dans les mémoires précédents. Il convient d'insister sur ce fait que les chiffres d'acidité que je donne (en proportions centésimales, par rapport aux liqueurs témoins = 100) sont des chiffres *absolument arbitraires*, en tant que valeur acide.

Je rappellerai aussi la manière dont les doses de substance à étudier sont incorporées au lait.

Dans des tubes extrêmement bien lavés (à la potasse,

puis à l'eau bouillante, puis à l'eau distillée bouillante, etc.), on introduit 10 gouttes (0 cc. 5) d'une solution donnée (φ^3 je suppose). Les tubes contenant ces solutions sont stérilisés : et on a 20 tubes contenant 0 cc. 5 de φ^3 ; 20 contenant 0 cc. 5 de φ^4. On fait de même avec des solutions de φ^4 et de φ^5, et on a alors 20 contenant 0 cc. 5 de φ^5 ; et 20 contenant 0 cc. 5 d'eau distillée. Après stérilisation simultanée de ces tubes, on introduit dans chaque tube, en ordre aussi dispersé que possible, 50 cc. du lait dilué. La solution contenant 10 gouttes de la solution mère φ^3 est évidemment à φ^5 ; l'augmentation de volume de 0 cc. 5 étant négligeable, et d'ailleurs identique pour tous les tubes. Pour des flacons de 500 cc. on introduit 5 cc. de la solution mère, et pour des ballons de 1 000 cc., 10 cc. de la solution mère.

Dans les expériences dont le détail va suivre, je n'employais pas du lait pur, mais bien du lait dilué, additionné de trois fois son volume d'eau distillée stérilisée. Comme il m'avait semblé que la stérilisation du lait rendait les phénomènes moins nets, je n'ai pas stérilisé le lait ; mais naturellement tous les tubes où était placé le lait étaient stérilisés : le lait était toujours recueilli dans les mêmes vases. Assurément cette non-stérilisation du lait permet de douter que dans tous les cas il s'agissait toujours du même ferment lactique. Mais, sans méconnaître qu'il y a là quelque défectuosité, je n'y attache pas grande importance, car ce qui est essentiel, c'est la comparaison entre les divers flacons d'une expérience faite le même jour avec le même lait ; c'est-à-dire les mêmes ferments lactiques pour tel ou tel jour de l'expérience.

§ II. — MARCHE DE LA FERMENTATION SUIVANT LES DOSES.

I. *Après l'accélération due à des doses moyennes, il y a une période de ralentissement, pour des doses plus faibles.*

Pour justifier cette proposition, je donnerai un grand

nombre d'expériences. Mais j'en choisirai d'abord quelques-unes qui sont typiques.

Expérience I. — Elle a été faite avec le *chlorure de lithium.* Les mesures n'ont pas été prises par la classification d'après la couleur, mais par le dosage de l'acidité suivant les procédés classiques. Il s'agissait de flacons de 500 cc. de lait. L'acidité finale totale était de 0.7099 de SO^4H^2 p. 100[1].

Voici les chiffres de la solution de KOH nécessaire pour amener la saturation (en deux fois).

Il faut éliminer le φ^9, qui, pour une cause quelconque, est aberrant. Les dosages donnent la moyenne de deux flacons de 500 cc. chacun.

Si l'on fait le témoin égal à 100, on a

φ = 102,20	φ^4 = 98,69		φ^7 = 100,95
φ^2 = 99,64	φ^5 = 101,35	Moyenne	φ^8 = 100,89
φ^3 = 98,74	φ^6 = 100,50	100,92	Témoin = 100

On voit qu'il y a, à la courbe logarithmique (fonction des quantités décroissantes de lithium), plusieurs inflexions qu'il faut analyser dans le détail, et que nous retrouverons dans toutes les autres expériences.

A. Une accélération pour des doses moyennes (φ).

R′. Un ralentissement pour des doses faibles (φ^2, φ^3, φ^4).

A′. Une accélération pour des doses très faibles (φ^5, φ^6, φ^7).

Encore qu'il s'agisse là de bien faibles différences, on voit que la courbe est très régulière.

Nous aurons donc, dans l'ensemble de la courbe formée, à tenir compte des quatre périodes suivantes :

1. J'appelle acidité finale ou acidité totale, la quantité de potasse (évaluée en SO^4H^2) qu'il a fallu ajouter au lait fermenté pour arriver à une légère teinte rose. Les chiffres se rapportent à des quantités pondérales de SO^4H^2 pour 100 gr. de lait.

φ = 227,1	φ^4 = 221,5	φ^7 = 224,3
φ^2 = 221,4	φ^5 = 225,2	φ^8 = 226,4
φ^3 = 219,4	φ^6 = 223,3	φ^9 = 217,0
	Témoin = 222,2	

R. Ralentissement dû aux doses fortes.

A. Accélération due aux doses moyennes.

R′. Ralentissement dû aux doses faibles.

A′. Accélération due aux doses très faibles.

Je prendrai d'autres exemples, afin de montrer qu'il s'agit d'une loi générale.

D'ailleurs, pour la démonstration, je ne m'occuperai que des variations de la courbe, sans prendre souci des doses répondant à ses inflexions : car évidemment, avec les diverses substances, les points singuliers de la courbe ne peuvent être les mêmes. Pour la même substance, ils varient aussi avec les conditions de température, d'acidité, etc.

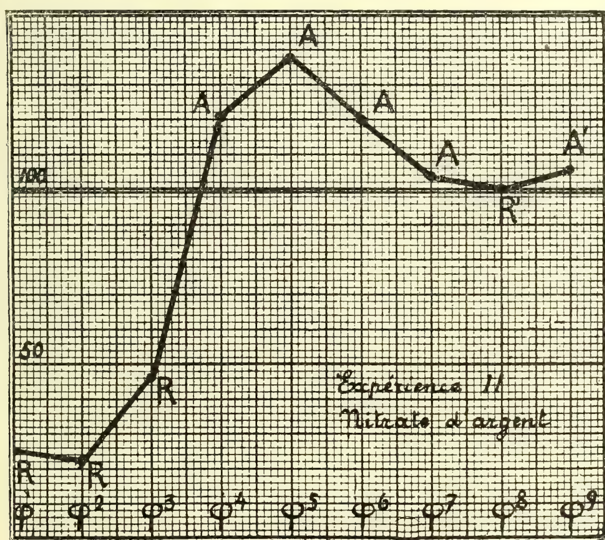


Fig. 1 [1] (Expérience du 2 mars).

1. Les indications sont les mêmes pour toutes les figures.

A la ligne des abscisses, on a indiqué les doses (par litre de lait). φ représente 0.1 gr. par litre; φ^2, 0.01 gr., etc. La courbe est donc une fonction logarithmique de φ.

A la ligne des ordonnées on a indiqué les proportions centésimales de l'acide formé (quelle que soit la méthode de dosage employée); et on a tou-

II. — *Expérience du 2 mars.* — *Azotate d'argent.* — Flacons de 1 000 cc. Dosage fait en deux fois. Acidité totale = 0.4422 de SO^4H^2, moyenne de deux flacons.

Mesure par la coloration (Témoin = 100).

$\varphi = 25$	$\varphi^4 = 121$	$\varphi^7 = 104$
$\varphi^2 = 22$	$\varphi^5 = 138$	$\varphi^8 = 100$
$\varphi^3 = 46$	$\varphi^6 = 120$	$\varphi^9 = 106$

On voit nettement par cet exemple

R (Ralentissement primaire) à φ, φ^2, φ^3.

A (Accélération primaire) φ^4, φ^5, φ^6, φ^7.

R′ (Ralentissement secondaire φ^8.

A′ (Accélération secondaire) φ^9.

III. — *Expérience du 17 février.* — *Bichlorure de platine.* — Ballons de 1 000 cc. Acidité = 0.448.

Mesure par la coloration, et mesure par le titrage volumétrique ordinaire. Moyenne de deux mensurations. (Témoins = 100.)

$\varphi^2 = 60$		$\varphi^5 = 125$ } A	$\varphi^7 = 95$ } R′
$\varphi^3 = 95$ } Moy. = 84	} R	$\varphi^6 = 117$	$\varphi^8 = 85$
$\varphi^4 = 72$			$\varphi^9 = 117$ A′

IV. — *Expérience du 2 février.* — *Chlorure de cobalt.* — Ballons de 1 000 cc. Acidité = 0.355.

Mesure par la coloration et mesure par le titrage volumé-

jours supposé la quantité normale d'acide formé dans les laits pris comme témoins = 100.

Les lettres R, A, R′, A′ indiquent les caractéristiques dans chaque courbe : du ralentissement primaire R ; de l'accélération primaire A ; du ralentissement secondaire R′, et de l'accélération secondaire A′.

Dans la courbe donnée pour le thallium (fig. 2) la période A′ manque, et même le ralentissement s'accentue à mesure que la dose diminue. Il est maximum à φ^9.

Dans la courbe donnée pour l'argent (fig. 1) la période R′ est à peine marquée ; il y a retour à la normale, après A : puis très légère accélération, à φ^9.

trique ordinaire. Moyenne des deux mensurations. Témoins = 100.

$\varphi^2 = 77$	R	$\varphi^5 = 98$	R′
$\varphi^3 = 87$	R	$\varphi^6 = 87$	R′
$\varphi^4 = 130$	A	$\varphi^7 = 117$	A′

V. — *Expérience du 23 février. — Chlorure de manganèse.* — Ballons de 1 000 cc. Acidité = 0.1746.

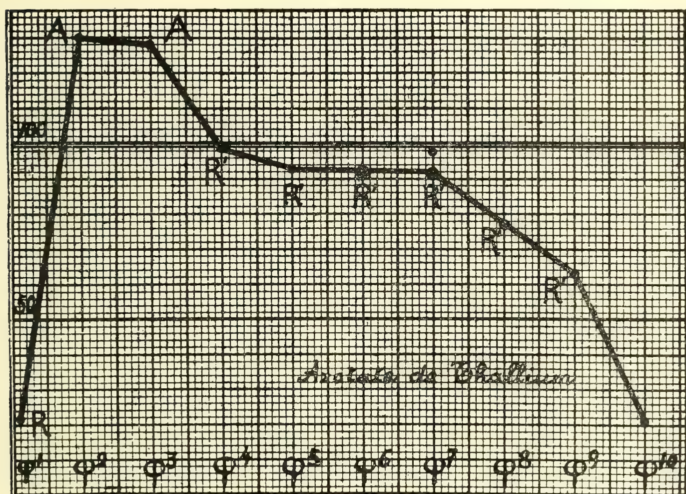


Fig. 2.

Mesure par le triage volumétrique ordinaire. (Témoins = 100.)

$\varphi = 94,6$	R	$\varphi^4 = 105,7$	A	$\varphi^6 = 117,3$	A
$\varphi^2 = 115,4$	A	$\varphi^5 = 104,6$	A	$\varphi^7 = 97,3$	
$\varphi^3 = 117,3$	A				

On ne peut dire si dans ce cas le ralentissement R′ correspond à 97.3, car ce chiffre est trop voisin de la normale pour qu'on puisse assurer qu'il y a eu là une action retardante.

VI. — *Expérience du 16 mars.* — *Azotate de thallium.* — Ballons de 500 cc. Moyennes de trois ballons. Acidité = 0.231.

Dosage par coloration.

Témoins = 100		$\varphi^4 = 99$		R′
$\varphi = 11$ = R		$\varphi^5 = 94$		R′
$\varphi^2 = 131$	A	$\varphi^6 = 88$	Moy. = 93	R′
$\varphi^3 = 128$	A	$\varphi^7 = 99$	Moy. = 93	R′
		$\varphi^8 = 76$		R′
		$\varphi^9 = 62$		R′

La période A′ manque avec le thallium, comme on le verra par la suite. Et il est impossible de ne pas considérer, avec la seule exception de φ^6 et φ^7 (moyenne concordante), qu'il y a, à partir de φ^2 jusqu'à φ^9, une série décroissante, de régularité absolue, 131 ; 128 ; 99 ; 94 ; 88 ; [99] ; 76 ; 62.

VII. — *Expérience avec le chlorure de baryum.* — *3 décembre.* Ac. = 0.44. Tubes de 50 cc. Dosage par coloration.

Témoins = 100		$\varphi^3 = 85$	R′	$\varphi^6 = 130$	A′
$\varphi = 111$	A	$\varphi^4 = 91$	R′	$\varphi^7 = 122$	A′
$\varphi^2 = 164$	A	$\varphi^5 = 163$			

VII *bis.* — *Expérience avec le chlorure de thorium.* — *15 avril.* Dosage par coloration. Tubes de 50 cc. Ac. = 0.4225.

$\varphi = 10$	$\varphi^4 = 75$	$\varphi^7 = 110$
$\varphi^2 = 115$	$\varphi^5 = 103$	$\varphi^8 = 106$
$\varphi^3 = 95$	$\varphi^6 = 106$	

C'est une expérience presque schématique où :

R = φ Ralentissement primaire. R′ = φ^3, φ^4. Ralentissement secondaire.

A = φ^2 Accélération primaire. A′ = φ^5, φ^6, φ^7, φ^8. Accélération secondaire.

L'expérience suivante (*VII ter*) est très nette aussi.

(*23 avril*). Dosage par coloration. Tubes de 50 cc. Ac. = 0.207. Solution avec le mélange de six métaux (argent, cobalt, lithium, manganèse, platine, thorium).

$\varphi^3 = 62$	R		$\varphi^8 = 100$		
$\varphi^4 = 109$	A		$\varphi^9 = 97$		
$\varphi^5 = 87$	R′		$\varphi^{10} = 98$	Moy. 100	
$\varphi^6 = 34$			$\varphi^{11} = 103$		
$\varphi^7 = 117$	A′				

La période R′ apparaît là en toute netteté, puisque la

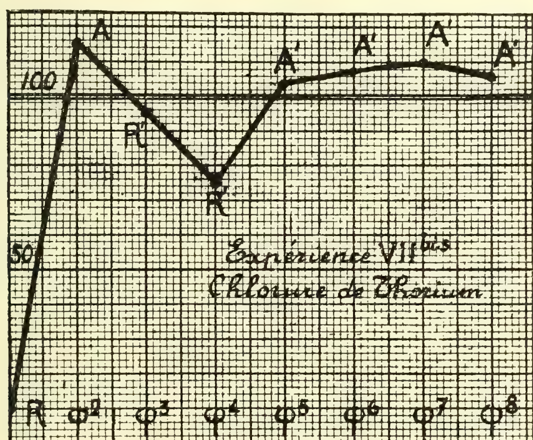


Fig. 2 *bis*. (Expérience 7 *bis* du 16 mars.)

fermentation dans les tubes à φ^6 a été extrêmement faible, et que φ^5 et φ^6 se trouvent comme encadrés entre les doses de φ^4 (accélération primaire) et φ^7 (accélération secondaire) A′.

Ainsi, avec des sels de platine, d'argent, de cobalt, de thorium, de lithium, de manganèse, de thallium et de baryum, on obtient toujours la même courbe.

Dans les expériences qui vont suivre, et où sera dé-

taillée l'action particulière de chaque métal, on retrouvera encore, avec plus de netteté peut-être, ces mêmes courbes.

Mais il faut tout d'abord établir que les sommets des courbes R, A, R', A', se déplacent suivant le moment de la fermentation. Le phénomène reste au fond identique; mais

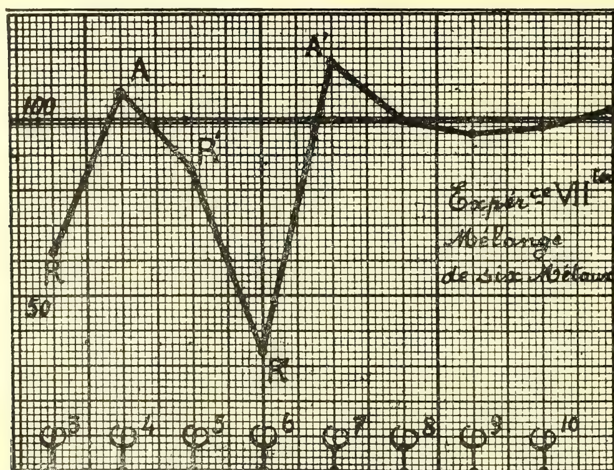


Fig. 3.

les doses auxquelles il se produit ne sont plus exactement les mêmes.

Expérience VIII. 13/14 avril. — Chlorure de lithium.
Flacons de 500 cc. disposés en trois séries.

Série I.	à 35°	Dosage au bout de 24 h.
Série II.	à 36°	— — 25 h.
Série III.	à 39°	— — 26 h.

L'acidité moyenne est en SO^4H^2 p. 100.

Série I. 0,215	Série II. 0,234	Série III. 0,260

On a (par la coloration) les données suivantes. (Témoins = 100.)

	Série I.		Série II.		Série III.		Moy.	
φ	33		20		18		24	
φ^2	300		200		81		194	
φ^3	166		140		109		138	
φ^4	66		160		72		99	
φ^5	200		40		36		92	
φ^6	266		100		164		177	
φ^7	133	Moy. 183	60	Moy. 120	198	Moy. 162	130	Moy. 155
φ^8	233		180		127		180	

Si l'on fait une légère correction, consistant simplement à prendre la moyenne de φ^7 et de φ^8, on voit que A, R, A′ et R′ ne coïncident pas exactement.

On a en effet

Pour R	φ	φ	φ et φ^2
— A	φ^2, φ^3	$\varphi^2, \varphi^3, \varphi^4$	φ^3
— R′. . . .	φ^4	$\varphi^5, \varphi^6, \varphi^7$	φ^4 et φ^5
— A′. . . .	$\varphi^5, \varphi^6, \varphi^7, \varphi^8$	φ^8	$\varphi^6, \varphi^7, \varphi^8$

Aussi ne devons-nous pas considérer comme une objection à la réalité de ces phénomènes que les points singuliers de la courbe se déplacent ; car ils se modifient, dans un sens difficile à prévoir, avec la marche de la fermentation.

Études séparément l'action des divers sels métalliques.

I. — EXPÉRIENCES AVEC L'AZOTATE D'ARGENT.

2 mars. Ac. = 0.076. Flacons de 1 000 cc. Coloration.

$\varphi = 36$	$\varphi^4 = 136$	$\varphi^7 = 109$
$\varphi^2 = 18$	$\varphi^5 = 136$	$\varphi^8 = 100$
$\varphi^3 = 54$	$\varphi^6 = 126$	$\varphi^9 = 100$

Mêmes flacons le lendemain. Ac. = 0.366. (Coloration.)

$\varphi = 13$	$\varphi^4 = 107$	$\varphi^7 = 100$
$\varphi^2 = 26$	$\varphi^5 = 140$	$\varphi^8 = 100$
$\varphi^3 = 39$	$\varphi^6 = 113$	$\varphi^9 = 113$

La moyenne de ces deux expériences connexes donne les chiffres que nous avons reproduits plus haut, et considérés comme typiques.

Exp. VIII. 4 avril. — Tubes de 50 cc. Coloration. Ac. = 0.325.

$\varphi^4 = 116$ $\varphi^6 = 78$
$\varphi^5 = 74$ $\varphi^7 = 107$

Le lendemain, en réunissant les tubes homologues (il y a pour chaque solution 15 tubes de 50 cc.), et en saturant, on trouve pour la coloration l'échelle suivante :

$\varphi^4 = 123$ $\varphi^6 = 34$
$\varphi^5 = 17$ $\varphi^7 = 150$

On remarquera la netteté de la période R'.

Exp. IX. 7 avril. — Tubes de 50 cc. (12 de chaque solution). Coloration. Acidité = 0.098.

$\varphi^4 = 55$ $\varphi^6 = 101$ $\varphi^8 = 82$
$\varphi^5 = 58$ $\varphi^7 = 79$

Ces mêmes tubes, étant réunis, ont donné le lendemain, après saturation

$\varphi^4 = 10$ $\varphi^6 = 110$ $\varphi^8 = 80$
$\varphi^5 = 30$ $\varphi^7 = 50$

Exp. X. 9 avril. — Flacons de 500 cc. Ac. = 0.1625. Coloration.

$\varphi^4 = 137$ $\varphi^6 = 44$
$\varphi^5 = 56$ $\varphi^7 = 112$

Exp. XI. 8 avril. — Flacons de 500 cc. Ac. = 0.098.

$\varphi^4 = 25$ $\varphi^6 = 108$
$\varphi^5 = 90$ $\varphi^7 = 129$

Exp. XII. 29 mars. — Tubes de 50 cc. Ac. = 0.195.

$\varphi^6 = 106$ $\varphi^7 = 88$ $\varphi^8 = 92$

Les mêmes tubes réunis ont donné le lendemain. Ac. = 0.273. Dosage par titrage volumétrique ordinaire.

$\varphi^6 = 102$ $\varphi^7 = 96$ $\varphi^8 = 96$

II. — EXPÉRIENCES AVEC LE CHLORURE DE PLATINE.

Exp. XIII. 5 février. — Flacons de 1 000 cc. Coloration. Ac. = 0.1775.

$\varphi^4 = 101$ $\varphi^6 = 115$ $\varphi^8 = 98$
$\varphi^5 = 113$ $\varphi^7 = 112$

Exp. XIV. 8 février. — Tubes de 50 cc. Coloration et titrage ordinaire. Moy. de deux dosages. Ac. = 0.3685.

$\varphi^4 = 102$, $\varphi^5 = 92$ } Moy. 97 $\varphi^6 = 112$ $\varphi^8 = 84$
$\varphi^7 = 110$ $\varphi^9 = 96$

Exp. XV. 8 février. — Flacons de 1 000 cc. Ac. = 0.2475.

$\varphi^4 = 101$, $\varphi^5 = 90$ } Moy. 96 $\varphi^6 = 111$ $\varphi^8 = 74$
$\varphi^7 = 102$ $\varphi^9 = 92$

Exp. XVI. 9 février. — Flacons de 1 000 cc. Coloration. Ac. = 0.094.

$\varphi^5 = 102$ $\varphi^7 = 95$
$\varphi^6 = 93$ $\varphi^8 = 97$

Exp. XVII. 11 février. — Tubes de 50 cc. Coloration. Ac. = 0.3011.

$\varphi^4 = 123$ $\varphi^6 = 122$ $\varphi^8 = 105$
$\varphi^5 = 114$ $\varphi^7 = 128$

Exp. XVIII. 18 février. — Flacons de 1 000 cc. Coloration et titrage ordinaire. Moy. de deux dosages. Ac. = 0.448.

$\varphi^2 = 60$ $\varphi^5 = 125$ $\varphi^9 = 85$
$\varphi^3 = 95$, $\varphi^4 = 72$ } Moy. = 84 $\varphi^6 = 117$ $\varphi^{10} = 117$
$\varphi^8 = 95$

Exp. XIX. 20 juillet. — Flacons de 1 000 cc. Coloration et titrage ordinaire. Moy. de deux dosages. Ac. = 0.1624.

$\varphi^3 = 68$	$\varphi^6 = 82$	$\varphi^8 = 102$
$\varphi^4 = 125$	$\varphi^7 = 84$	$\varphi^9 = 102$
$\varphi^5 = 63$		

Exp. XX. 26 avril. — Titrage acidimétrique ordinaire. Flacons de 500 cc. Ac. = 0.336.

$\varphi^3 = 97,7$	$\varphi^5 = 95,7$	$\varphi^7 = 97,5$	Moy. 97,4
$\varphi^4 = 98,7$	$\varphi^6 = 95,7$	$\varphi^8 = 97,3$	
		$\varphi^9 = 98,1$	

Exp. XXI. 26 février. — Ballons de 1 000 cc. Ac. = 0.14.

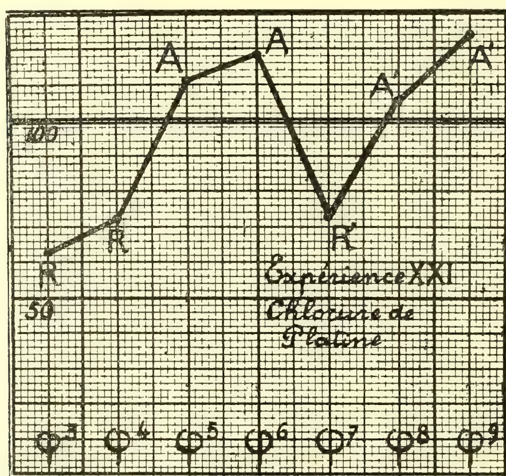


Fig. 4.

	Titrage acidimétrique ordinaire.	Mesure par la coloration.	Moyenne.
φ^3	92,6	33	63
φ^4	94	50	72
φ^5	105,8	116	111
φ^6	104,0	133	118
φ^7	94,4	50	72
φ^8	103,5	106	105
φ^9	107,1	143	125

Exp. XXII. 25 février. — Flacons de 500 cc. Dosage acidimétrique ordinaire. Ac. = 0.336.

$\varphi^4 = 101,4$	$\varphi^6 = 101,4$	$\varphi^8 = 102,7$
$\varphi^5 = 99,5$	$\varphi^7 = 101,4$	$\varphi^9 = 102,5$

Exp. XXIII. — Reprise de l'expérience XXII le lendemain. Moy. des deux expériences, avec d'autres flacons de 1 000 cc. dosés deux fois. La moyenne générale de ces quatre dosages, par méthode acidimétrique ordinaire et méthode de coloration combinée, donne : Ac. finale = 0.56. Ac. totale = 0.92.

$\varphi^4 = 75$	$\varphi^6 = 135$	$\varphi^8 = 130$
$\varphi^5 = 140$	$\varphi^7 = 81$	$\varphi^9 = 113$

Pour peu que l'on examine avec quelque soin ces différents chiffres, on trouvera qu'on peut toujours y reconnaître la dose A′ accélération primaire, et la dose R′ ralentissement secondaire.

On peut construire la moyenne de ces différentes expériences avec le chlorure de platine. Elle n'est pas très instructive; car, suivant l'intensité de la fermentation, les points A′ et R′ se déplacent : de sorte que finalement les différences s'atténuent.

Voici pourtant, telle qu'on peut l'établir, la moyenne de ces expériences.

Nombre d'expériences.	Dose.	Acidité, si les tém. = 100.
1	φ^2	60
4	φ^3	78
10	φ^4	97
11	φ^5	105
11	φ^6	110
11	φ^7	98
11	φ^8	98
8	φ^9	106

III. — EXPÉRIENCE AVEC LE CHLORURE DE COBALT.

Outre l'expérience du 2 février, mentionnée plus haut, nous avons une autre expérience absolument nette.

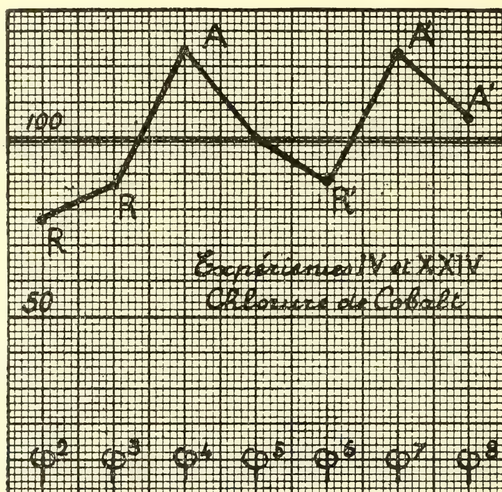


Fig. 5.

Exp. XXIV. *16 février.* — Flacons de 500 cc. Ac. = 0.201.

	Titrage acidimétrique.	Titrage par coloration.	Moyenne.
φ^4	120	112	119
φ^5	118	85	101
φ^6	85	75	80
φ^7	138	125	132
φ^8	112	100	106

Le point R' dans les deux expériences a été en φ^6.

IV. — EXPÉRIENCE AVEC LE CHLORURE DE MANGANÈSE.

Outre l'expérience du 23 janvier, mentionnée plus haut, nous avons :

Exp. XXV. *3 février.* — Flacons de 500 cc. Ac. = 0.252. Coloration.

$\varphi^3 = 126$	$\varphi^5 = 114$	$\varphi^7 = 95$
$\varphi^4 = 113$	$\varphi^6 = 98$	

On voit que dans ces deux expériences le ralentissement R' a été voisin de φ^7. Mais de nouvelles expériences seraient nécessaires.

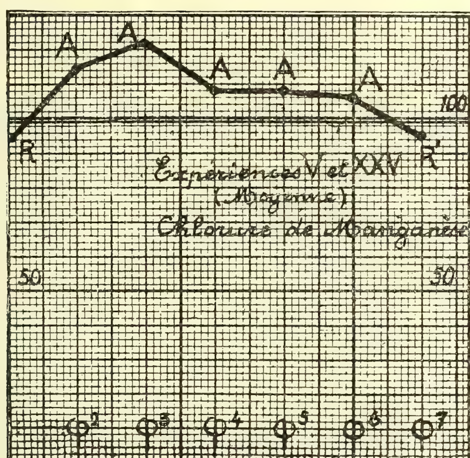


Fig. 6.

V. — EXPÉRIENCES AVEC L'AZOTATE DE THALLIUM.

Elles ont ceci de remarquable que la dose de ralentissement secondaire (R') semble se prolonger : si bien qu'à des doses extrêmement faibles, φ^8 et φ^9, au lieu d'observer l'accélération secondaire (A'), on observe presque toujours un ralentissement.

L'expérience du 16 mars, citée plus haut, en donne un bon exemple. Nous allons en rapporter d'autres.

Exp. XXVI. *19 mars.* — Flacons de 500 cc. Ac. = 0.178. Coloration.

$\varphi = 8$		$\varphi^6 = 88$	Moy. = 116 (φ^6, φ^7)
$\varphi^2 = 40$	Moy. = 36 (φ^2, φ^3)	$\varphi^7 = 145$	
$\varphi^3 = 32$		$\varphi^8 = 99$	
$\varphi^4 = 92$		$\varphi^9 = 98$	
$\varphi^5 = 105$		$\varphi^{10} = 97$	

Exp. XXVII. *5 avril.* — Tubes de 50 cc. Coloration. Ac. = 0.325.

$\varphi^4 = 106$	$\varphi^6 = 93$
$\varphi^5 = 86$	$\varphi^7 = 95$

Exp. XXVIII. *7 avril.* — Tubes de 50 cc. Coloration. Ac. = 0.350.

$\varphi^4 = 73$	$\varphi^7 = 55$
$\varphi^5 = 73$	$\varphi^8 = 83$
$\varphi^6 = 72$	

Exp. XXIX. *9 avril.* — Flacons de 500 cc. Coloration. Ac. = 0.1625.

$\varphi^4 = 12$	$\varphi^6 = 125$ (A)	$\varphi^8 = 81$
$\varphi^5 = 25$	$\varphi^8 = 70$	

VI. — EXPÉRIENCES AVEC LE CHLORURE DE LITHIUM.

(Voir en outre les 2 expériences mentionnées plus haut.)

Exp. XXX. *11 avril.* — Flacons de 500 cc. Ac. ? Dosage par coloration. On élimine un flacon (φ^5, qui, pour une cause inconnue, a fermenté à peine).

On a :

$\varphi = 109$	$\varphi^4 = 203$		$\varphi^7 = 81$
$\varphi^2 = 153$	$\varphi^5 = 172$	Moy. 197 (φ^5, φ^6)	$\varphi^8 = 94$
$\varphi^3 = 216$	$\varphi^6 = 222$		$\varphi^9 = 156$

Exp. XXXI. *14 avril.* — Tubes de 50 cc. Ac. = 0.227.

Premiers tubes. Temp. = 35°.	Seconds tubes. Temp. = 36°.	Troisièmes tubes. Temp. = 39°.		Moyenne.
φ = 20	23	143	Moy. 92	62
φ^2 = 129	132	42		101
φ^3 = 116	108	105		110
φ^4 = 106	105	105		105
φ^5 = 69	129	85		94
φ^6 = 113	116	89		106
φ^7 = 106	93	36		79
φ^8 = 100	94	82		92

Cette dernière expérience serait d'une interprétation presque impossible, si l'on voulait faire la moyenne des trois

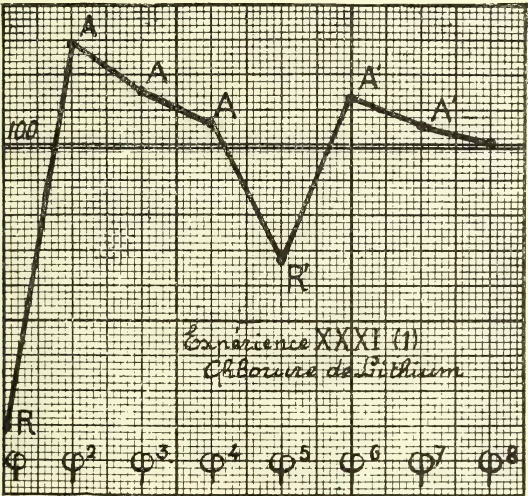


Fig. 7.

fermentations qui se sont produites dans des conditions différentes.

Il faut donc étudier séparément les courbes des trois séries. Pour la première série nulle difficulté :

$R = \varphi$ $\qquad A' = \varphi^6, \varphi^7$

$A = \varphi^2, \varphi^3, \varphi^4$ $\qquad O = \varphi^8$

$R' = \varphi^5$

Pour la deuxième série, il semble que A se soit étendu à φ^5, φ^6 ; et que R′ corresponde à φ^7 et φ^8. On a alors :

$R = \varphi$ $\qquad R' = \varphi^7, \varphi^8$

$A = \varphi^2, \varphi^3, \varphi^4, \varphi^5, \varphi^6$

Pour la troisième série, en faisant la moyenne de φ et φ^2, on a :

$R = \varphi, \varphi^2$ $\qquad R' = \varphi^5, \varphi^6, \varphi^7, \varphi^8$

$A = \varphi^3, \varphi^4$

En tout cas, cette expérience montre, comme celle qui a été citée plus haut, que le point singulier, R′ de la courbe, se déplace avec la température et avec les progrès de la fermentation.

VII. — EXPÉRIENCE AVEC LE CHLORURE DE BARYUM.

J'ai déjà donné un exemple pour le chlorure de baryum.

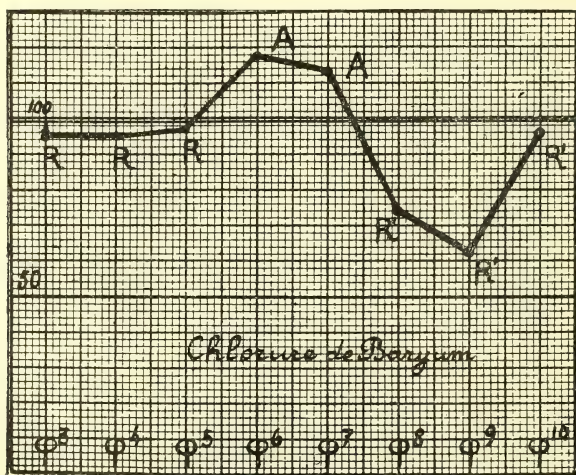


Fig. 8.

Dans le mémoire publié, on verra quelques exemples assez nets. (Exp. du 1 déc., du 8 déc.).

Je mentionnerai seulement l'expérience XXXII du 29 déc. Ac. = 0.61.

$\varphi^3 = 95$	$\varphi^7 = 114$
$\varphi^4 = 95$	$\varphi^8 = 74$
$\varphi^5 = 97$	$\varphi^9 = 61$
$\varphi^6 = 119$	$\varphi^{10} = 95$

Il est impossible de ne pas constater que de φ^3 à φ^6 l'acidité a été en croissant régulièrement de R à A; puis que de φ^6 à φ_6 elle a décru, régulièrement aussi, de A à R', et enfin que φ^{10} représente probablement le commencement de A'.

VIII. — EXPÉRIENCES AVEC L'OXYCHLORURE DE VANADIUM.

J'ai prié mon ami A. Perret de faire, suivant la méthode indiquée plus haut, des dosages de laits fermentés additionnés de très petites quantités de vanadium. Il opérait toujours sur 500 cc. de lait dilué.

Les résultats qu'il a obtenus sont absolument nets; et même il semble qu'avec le vanadium la dose de φ^{10} ne soit pas inactive (un décigramme dans cent mille mètres cubes).

Voici d'abord les chiffres qu'il a déterminés par le dosage avec la méthode ordinaire. Soit les témoins = 100. Nous donnons toutes les expériences, soit 293 dosages, sauf trois chiffres manifestement erronés, un pour nu φ^9 manifestemeut trop fort; un autre pour un φ^8 manifestement trop fort; un autre pour un φ^6 trop faible. Les chiffres indiqués ici représentent les moyennes.

Laits témoins = 100.

φ = 81	85	82	»	»	»	»	»	»	»	»
φ^2 = 89	98	94	89	102	101	93	98	100	98	»
φ^3 = 94	103	99	102	94	101	»	103	»	»	»
φ^4 = 97	103	101	103	93	106	104	104	97	96	98
φ^5 = »	112	107	104	99	110	106	106	99	96	97
φ^6 = »	»	»	104	99	106	106	109	98	96	101
φ^7 = »	»	»	103	101	103	104	107	100	99	102
φ^8 = »	»	»	»	»	103	101	111	100	»	101
φ^9 = »	»	»	»	»	101	»	108	100	»	102
φ^{10} = »	»	»	»	»	101	»	»	100	»	101

La moyenne générale est schématique.

$\varphi = 83$ $\varphi^5 = 103{,}6$ $\varphi^9 = 102{,}7$
$\varphi^2 = 96{,}2$ $\varphi^6 = 102{,}4$ $\varphi^{10} = 100{,}7$
$\varphi^3 = 99{,}4$ $\varphi^7 = 102{,}4$
$\varphi^4 = 100{,}2$ $\varphi^8 = 103{,}2$

On peut même, si l'on veut, trouver l'indice, très léger, du ralentissement secondaire à φ^6 et à φ^7, qui se trouvent encadrés entre deux chiffres plus forts [1]

$\varphi^5 = 103{,}6$ $\varphi^8 = 103{,}2$

D'autres expériences ont été faites par Perret à l'aide de la méthode des colorations. Les chiffres sont beaucoup plus forts; et on ne peut les comparer aux premiers que pour la marche générale de l'expérience. Le nombre des dosages a été de 270. Nous les donnons tous sans en rien retrancher que les seules expériences faites avec φ^2, φ^3, φ^{11} et φ^{12}, trop peu nombreuses pour qu'on en puisse déduire une moyenne. Dans un cas nous avons confondu les laits additionnés de φ^{11} et de φ^{12} avec les laits témoins.

On a ainsi :

$\varphi^4 = 55$	109	135	225	»	»
$\varphi^5 = 169$	171	152	225	176	129
$\varphi^6 = 76$	127	130	212	184	157
$\varphi^7 = 93$	136	144	150	211	82
$\varphi^8 = 76$	136	113	151	195	154
$\varphi^9 = 165$	124	135	150	147	93
$\varphi^{10} = 169$	124	»	106	132	»

La moyenne est :

$\varphi^4 = 131$ $\varphi^7 = 136$ $\varphi^9 = 136$
$\varphi^5 = 170$ $\varphi^8 = 137$ $\varphi^{10} = 133$
$\varphi^6 = 148$

1. Si nous avions introduit les trois chiffres aberrants dans les moyennes, le résultat général serait légèrement modifié.

$\varphi = 83$, $\varphi^2 = 96{,}2$, $\varphi^3 = 99{,}4$ } R
$\varphi^4 = 100{,}2$ A
$\varphi^5 = 103{,}6$ A
$\varphi^6 = 101{,}4$, $\varphi^7 = 102{,}4$ } R′
$\varphi^8 = 104{,}4$, $\varphi^9 = 103{,}5$, $\varphi^{10} = 100{,}7$ } A′

Même le ralentissement relatif R′ apparaît plus marqué en φ^6.

On voit que la concordance est parfaite entre les deux séries d'expériences. Le maximum d'action (A) semble être à φ^5 dans un cas comme dans l'autre.

Il semble aussi que le vanadium soit un des métaux ayant

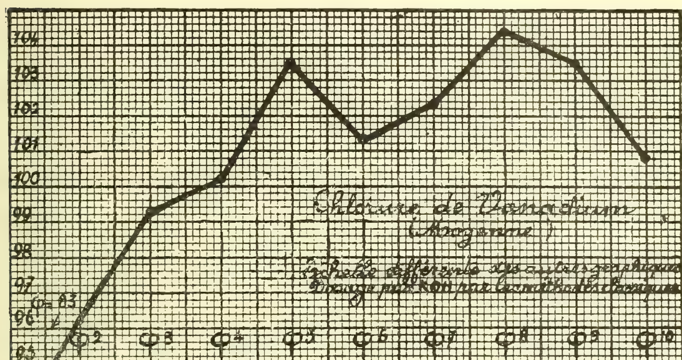


Fig. 9.

à faible dose une action des plus puissantes, puisque, même à φ^{10}, il a été supérieur aux témoins, égal dans deux expériences, et supérieur dans quatre.

En réunissant les deux séries d'expériences faites par les deux méthodes, on a le tableau suivant, qui donne, pour les laits additionnés de vanadium, le nombre comparatif des flacons tantôt plus acides ou tantôt moins acides que les laits témoins. (Chaque série expérimentale représente la moyenne de 5 à 6 dosages de 500 cc. de lait.)

Séries d'expériences où les laits avec vanadium ont été par rapport aux laits témoins :

	En chiffres absolus.			En proportions centésimales.		
	Plus acides.	Moins acides.	Égaux.	Plus acides.	Moins acides.	Égaux.
φ	»	3	»	»	100	»
φ^2	3	7	2	25	58	17
φ^3	4	4	»	50	50	»
φ^4	9	6	»	60	40	»

	En chiffres absolus.			En proportions centésimales.		
	Plus acides.	Moins acides.	Égaux.	Plus acides.	Moins acides.	Égaux.
φ^5	12	4	»	75	25	»
φ^6	10	4	»	71	29	»
φ^7	10	3	1	71	22	7
φ^8	9	1	1	82	9	9
φ^9	9	»	1	90	»	10
φ^{10}	6	»	1	86	»	14
φ^{11}	2	2	»	50	50	»
φ^{12}	1	1	»	50	50	»

Et si, pour entraîner la conviction, nous prenons seulement les chiffres de φ^8, φ^9, φ^{10}, doses tout à fait minimales assurément, on trouve que sur 28 séries expérimentales, il y a eu 24 fois excès des laits avec vanadium, soit 86 p. 100; trois fois égalité, soit 10 p. 100; et une fois seulement excès des laits témoins, 3,5 p. 100 : ce qui est absolument démonstratif, et pourrait suffire, même à défaut des autres preuves invoquées plus haut pour les sels de platine, argent et autres métaux.

IX. — EXPÉRIENCES AVEC LE MÉLANGE DE PLUSIEURS MÉTAUX.

Mais je puis donner encore d'autres expériences pour prouver que la dose de φ^9 n'est pas l'ultime terme auquel on devra s'arrêter pour constater encore une action.

J'ai pris dix sels de métaux différents, et j'en ai fait une solution telle que dans un litre d'eau il y avait un cent millième de molécule gramme, pour chaque métal, soit des dix métaux réunis, un dix millième de molécule, et, en employant notre notation habituelle, φ^4 Mol. pour les dix métaux; φ^5 Mol. pour chaque métal.

Cette solution était composée de nitrate de thallium, nitrate d'argent, chlorures d'uranium, de cobalt, d'or, de thorium, de lithium, de manganèse, de platine et de magnésium.

Le poids de ces dix métaux (en métal) était donc, pour

un litre, de 0gr.0132, pour la solution mère φ^4 (Mol.), et pour chaque métal d'environ 0.001 (sol. mère φ^5 Mol.).

Afin de simplifier, nous ne mentionnerons que les chiffres se rapportant à un seul métal : il suffira de multiplier par dix pour avoir la somme totale des dix métaux.

On voit tout de suite que φ^5 Mol. répond assez exactement à φ^3 (en poids).

Dans ces conditions il y a eu un effet manifeste à φ^{14} : ce qui est une dilution absolument invraisemblable ; une molécule de sel dans cent kilomètres cubes !

Exp. XXXII *bis* (*24 avril*).

A. Cinquante tubes chauffés à 41°. Ac. = 0.1728.

(Mol.) $\varphi^7 = 64$ $\varphi^8 = 73$ $\varphi^9 = 100$ $\varphi^{10} = 161$

B. Cinquante tubes à 28°,5. Ac. = 0.144.

(Mol.) $\varphi^7 = 114$ $\varphi^8 = 120$ $\varphi^9 = 90$ $\varphi^{10} = 112$

C. Cinquante tubes à 18°. Ac. = ?

(Mol.) $\varphi^7 = 218$ $\varphi^8 = 140$ $\varphi^9 = 133$ $\varphi^{10} = 103$

Cette expérience est particulièrement instructive ; car elle prouve que, selon la température, les effets sont inversés. A 41° de φ^7 à φ^{10} elle décroît régulièrement

Exp. XXXII *ter*. — 15 ballons de 500 cc.

1°) Température = 30°. Ac. = 0.124.

(On ne tient pas compte d'un φ^{13} qui n'a pas fermenté et est aberrant.)

On a alors :

(Mol.)	$\varphi^7 = 25$	$\varphi^9 = 69$	Moy. = 66	$\varphi^{11} = 119$	$\varphi^{13} = 188$
	$\varphi^8 = 50$	$\varphi^{10} = 63$		$\varphi^{12} = 114$	$\varphi^{14} = 131$

Expérience absolument régulière, où apparaît en toute

netteté une accélération progressive jusqu'en φ^{13}; manifeste encore à φ^{14}.

2°) Température = 43°. 18 Ballons. Ac. = 0.057.

(Mol.)	$\varphi^7 = 62$	$\varphi^9 = 59$	Moy. = 64	$\varphi^{11} = 24$	$\varphi^{13} = 48$
	$\varphi^8 = 97$	$\varphi^{10} = 69$		$\varphi^{12} = 34$	$\varphi^{14} = 97$

L'expérience est aussi extrêmement régulière, ; elle montre qu'il y a pour φ^{11} un maximum d'action retardante, allant en diminuant régulièrement de φ^{11} à φ^{14}, alors qu'à la température de 30°, la fermentation allait en croissant de φ^{11} à φ^{14}.

Notons qu'il s'agissait exactement des mêmes liqueurs lactées et que les deux expériences ont été faites le même jour. De sorte que ces deux séries montrent bien que les doses de φ^{11}, φ^{12}, φ^{13}, φ^{14} sont actives, mais que cette activité est inversée suivant les conditions thermiques.

Cette action inversante de la température apparaît nettement encore dans le cas suivant.

Exp. XXXII *quarto*.

1°) T. à 43° Cinq ballons de 1 000 cc.

Tém. = 100 (Mol.) $\varphi^{12} = 132$

2°) T. à 30°. 7 ballons de 1 000 cc.

Tém. = 100 (Mol.) $\varphi^{12} = 85$

Si on réunit les douze ballons de manière à les comparer les uns aux autres, on a :

Tém. = 100 (Mol.) $\varphi^{12} = 127$

Exp. XXXII *quinto* (*3 mai*). — Voici encore une autre expérience dans laquelle on a dosé l'acidité de 36 ballons de 500 cc. chacun ; ce qui représente 18 litres de liqueur. La

température a été différente, et les résultats ont différé aussi.

1°)	30° (18 ballons).	42° (42 ballons).	Moy.
	Tém. = 100	Tém. = 100	100
(Mol.) φ^7	71	61	66
φ^8	123	131	127
φ^{12}	54	74	64
φ^{13}	54	113	84
φ^{14}	86	123	105

Mais je n'insisterai pas sur ces influences thermiques; car ce sera l'objet d'un travail ultérieur; et il me suffira d'avoir établi que la dose de φ^{14} (Mol.) c'est-à-dire répondant à peu près à φ^{11} en poids pour la totalité des sels est encore douée de quelque action. (φ^{14} Mol. représente de chaque sel une molécule gramme dans cent kilomètres cubes !)

Il serait vain d'essayer de tracer une courbe générale d'après la moyenne, puisque nous savons que les points singuliers de cette courbe se déplacent. Mais, si l'on examine par le détail chacune de ces courbes de la fermentation, d'après l'échelle logarithmique des doses, on retrouvera une loi très générale, qui ne comporte presque pas d'exception.

R' : dose qui arrête ou ralentit la fermentation : environ 0.01 de sel par litre[1].

A' : dose qui accélère la fermentation : de 0gr.01 à 0.000 1 par litre.

R' : dose qui ralentit la fermentation : de 0gr.000 01 à 0.000 000 1 par litre.

A' : dose qui accélère de nouveau la fermentation : de 0gr.000 000 01 à 0.000 000 000 1 par litre.

III. — COMPARAISON DES ACTIONS DES DIVERS SELS AUX DOSES MINUSCULES.

Quoique les doses de φ^5 et φ^6 soient plus faibles que toutes les doses en général considérées comme actives, puisque,

1. Il s'agit des métaux toxiques, argent, cobalt, thallium, thorium, platine.

dans un litre, φ^6, c'est un milliardième; cependant nous ne considérerons comme minuscules que les doses de φ^7, φ^8, répondant à des doses d'un dixième, d'un centième et d'un millième de milligramme par mètre cube.

Avec les sels de baryum, j'avais pu nettement montrer l'action à φ^5 et à φ^6; soupçonner seulement l'action à φ^6 et à φ^8. Mais avec le platine, l'argent, le thallium, l'efficacité des doses de φ^7, de φ^8 et de φ^9 n'est pas douteuse.

Ne pouvant pas insister avec détail sur toutes les expériences, je me contenterai de mentionner les deux suivantes, faites avec le *bichlorure de platine*.

Exp. XXXIII (*26 février*). — Cette expérience porte sur dix flacons de 500 cc. (φ^8) et 4 flacons témoins; en outre, sur 6 ballons de 1000 cc. (φ^8) et 4 ballons témoins : ce qui représente 17 litres de lait dilué, réparti en 24 flacons et dosés à des moments différents de la fermentation.

Si nous faisons, d'après la coloration, l'acidité des flacons témoins = 100; nous avons, pour les flacons à φ^8:

Flacons de 500 cc. (Ac. = 0,252) = 195
— 1 000 cc. (Ac. = 0,140) = 118

Cette différence est confirmée par le dosage acidimétrique ordinaire.

Flacons de 500 cc. Laits témoins, 2000 cc., saturés par 296.6 de la solution de KOH à 2.8 p. 100 (en SO^4H^2).

Laits avec platine (φ^8) 4000 cc., saturés par 434.2 de la même solution.

Ce qui fait par 1 000 gr. de lait une différence d'acidité (en faveur du lait additionné de platine) de $0^{gr}.139$ (en SO^4H^2) d'acide lactique, quantité qui n'est nullement négligeable.

En faisant les mêmes calculs pour les ballons de 1 000 cc., où la fermentation, à une température plus basse, avait été moins active, on trouve $0^{gr}.115$ (en SO^4H^2); soit, pour les

11 litres de lait additionnés de platine, une différence absolue de 1gr.46 d'acidité.

L'autre expérience est la suivante :

Exp. XXXIV (*25 février*). — Ballons de 500 cc. Ac. = 0.336. Dosage acidimétrique ordinaire.

Quantité de KOH nécessaire pour saturation des 500 cc.

Lait normal	(1)	54,7	Lait additionné de platine (φ^8)	1	56,7	4	58,2
— —	(2)	55,1	— — —	2	57,3	5	59,0
— —	(3)	57,3	— — —	3	57,6	6	59,4
— —	(4)	59,0					

La moyenne des laits normaux = 56,4
Celle des laits à platine = 58,1

Pour les autres expériences, je me contenterai de citer les résultats des dosages, sans développer les conditions de l'expérimentation.

Pour avoir une dose avec accélération presque constante (par le platine et l'argent) il faut prendre la moyenne des chiffres d'acidité répondant à φ^9 et non plus à φ^7 ou φ^8 ; car, dans certains cas, aux doses de φ^7, et de φ^8, il y a ralentissement secondaire (R′), ainsi que le prouve l'expérience suivante.

Exp. XXXV (*Nitrate d'argent*). *7 avril.* — Tém. = 100.

$\varphi^4 = 10$ } R
$\varphi^5 = 30$ }
$\varphi^6 = 110$ A

$\varphi^7 = 60$ } R′
$\varphi^8 = 80$ }

Alors nous avons les chiffres suivants, dans lesquels toutes les expériences, sans exception et sans choix, sont indiquées[1]. Il va de soi que les chiffres d'acidité sont arbitraires, déterminés par la coloration.

1. Avec élimination — car les conditions ne sont plus du tout les mêmes — des expériences où le liquide contenant les quantités minuscules de sel de platine avait été évaporé.

1. *Platine* (φ^9). Témoins = 100..

Doses de KOH (en $SO^4 H^2$) pour saturer 100 gr. de lait.	Acidité du lait platiné.	Doses de KOH (en $SO^4 H^2$) pour saturer 100 gr. de lait.	Acidité du lait platiné.
0,140	230	0,350	136
0,162	183	0,392	118
0,252	110	0,399	93
0,336	102	0,448	117
»	»	0,560	112

Ainsi sur 9 expériences (et chacune de ces expériences comporte de 30 à 150 dosages) il y a huit fois excédent d'acidité des laits avec platine à φ^9, sur les laits sans platine.

La moyenne donne en acidité un chiffre de 133 (les témoins étant supposés = 100).

2. (*Argent* φ^9). Témoins = 100.

Doses de KOH (en $SO^4 H^2$ $^0/_0$).	Acidité du lait.	Doses de KOH (en $SO^4 H^2$ $^0/_0$) de lait.	Acidité du lait.
0,076	100	0,356	105
0,160	113	0,357	90
0,295	106	0,390	90
0,325	133	0,392	126
0,356	102	0,399	95
0,356	103	»	»

Sur onze expériences (dont chacune comporte de 30 à 150 dosages) il y a eu sept fois excès des laits argentés sur les laits témoins; une fois égalité, trois fois excès des laits témoins sur les laits argentés.

La moyenne donne une acidité de 105.

En réunissant ces expériences avec celles du platine, on voit que, pour des doses d'acidité inférieures à 0.357 de KOH, *il n'y a pas eu une seule fois, sur douze expériences, excès des laits témoins sur les laits argentés ou platinés :* une seule fois il y a eu égalité, pour une acidité naissante (0.076) alors que la fermentation n'avait pour ainsi dire pas commencé encore.

Avec les métaux autres que l'argent et le platine, les expériences sont moins nombreuses et moins nettes.

Je ne parlerai pas des expériences avec $BaCl^2$; car les conditions étaient différentes. Il ne s'agissait plus de lait additionné de trois fois son volume d'eau, mais de lait absolument pur, non dilué.

Avec le cobalt, le manganèse, le lithium et le mélange de six métaux (thorium, platine, argent, manganèse, lithium, cobalt) nous avons, pour la dose de φ^9, les chiffres suivants :

	Doses de KOH (en SO^4H^2 °/₀).	Acidité (Témoins = 100).
Mélange des 6 métaux. . . .	0,207	97
— — . . .	0,288	108
Lithium.	0,305	97
—	0,356	113
—	0,356	92
Manganèse	0,356	94
—	0,356	119
Cobalt [1].	0,356	103
—	0,356	121
—	0,357	102
Mélange des 6 métaux. . . .	0,365	72
Lithium.	0,392	109
—	0,399	100

Il semble bien résulter de là que le lithium n'a pas ou presque pas d'action à cette dose de φ^9, puisque sur cinq expériences, il y a eu deux fois excès des laits avec lithium, deux fois excès des laits sans lithium, et une fois égalité. Nous en dirons autant du manganèse.

Donc, en ne tenant pas compte du lithium, mais seulement du cobalt, et en réunissant ces trois expériences avec celles du platine et de l'argent, nous voyons que pour le cobalt, le platine et l'argent à la dose de φ^9, sur quinze expériences, il y a eu 14 fois excès des laits additionnés de

1. Ce chiffre, revenant fréquemment, de 0.356 répond à 50 cc. de KOH qui étaient versés par une pipette de 50 cc. déterminant ainsi des différences de couleur très nettement accentuées.

métal, et une fois égalité. Il semble bien qu'on en puisse conclure en toute certitude que la dose de φ^9 n'est pas inefficace.

3. *Thallium*. — Les expériences faites avec le thallium confirment avec une grande force celles que nous venons d'indiquer ; précisément parce que le thallium, au lieu d'accélérer la fermentation, la ralentit.

Voici d'abord la moyenne des expériences pour la dose de φ^9.

Doses de KOH (en SO^4H^2 °/₀)	Acidité tém. = 100.	Doses de KOH (en SO^4H^2 °/₀).	Acidité tém. = 100.
0,160	116	0,356	89
0,178	98	0,356	85
0,231	62	0,356	82
0,295	101	8,357	97
0,325	132	0,390	96

Sur ces dix expériences faites avec le thallium, il y a eu 7 fois excédent d'acidité des laits témoins ; et la moyenne est de 86, tandis que la moyenne des laits avec platine est de 133 ; des laits avec argent, de 105 ; des laits avec cobalt, de 112 ; des laits avec manganèse, de 107 ; des laits avec lithium, de 100.

Ce n'est pas seulement à la dose de φ^9 que le thallium ralentit la fermentation.

Il agit encore à la dose de φ^8, et de la même manière.

Dose de KOH (en SO^4H^2 °/₀ de lait).	Acidité tém. = 100.	Dose de KOH (en SO^4H^2 °/₀ de lait).	Acidité tém. = 100.
0,119	58	0,273	106
0,178	99	0,292	109
0,195	96	0,350	83
0,227	86	0,350	90
0,231	76	»	»

Ainsi sur 19 expériences il y a eu 14 fois excès des laits témoins sur les laits additionnés de nitrate de thallium, aux doses de φ^8 et de φ^9.

Pour établir encore plus nettement ce fait important, je rapporterai quelques expériences (incluses d'ailleurs dans les moyennes ci-dessus) qui prouvent à quel point l'action du thallium et celle du platine ou de l'argent sont différentes, puisque l'un ralentit et l'autre accélère, à cette dose prodigieusement faible de φ^9.

Exp. XXXVI (*17 mars*). — Ac. = 0.356 (le premier jour), 0.356 (le deuxième jour). — Méthode de la coloration. Le nombre total des tubes est de 160 : chacun d'eux contient 50 cc. de lait.

Acidité des témoins.	Le premier jour.	Le lendemain.	Moy.
	= 100	100	100
Li (φ^9). . . .	113	92	102
Co (φ^9). . . .	121	103	112
Pt (φ^9). . . .	110	95	102
Ag (φ^9). . . .	105	102	103
Mn (φ^9). . . .	94	119	106
Thl (φ^9). . . .	89	80	85

Exp. XXXVII (*21 mars*). — Ac. = 0.356. Coloration. 90 tubes.

Témoins = 100 Ag. φ^9 = 101,6 Thl. φ^9 = 81,6

Exp. XXXVIII (*30 mars*). — Ac. = 0.227. 28 flacons de 500 cc. chacun. Coloration.

	Le premier jour.	Le second jour.	Moy.
Témoins	= 100	100	100
Ag φ^8	108	132	120
Thl φ^8	86	109	97

Toutes les expériences ne sont pas aussi nettes que ces trois expériences bien conclusives, et d'autant plus que la quantité des tubes, et les masses des laits dosés étaient plus considérables.

Exp. XXXIX (*23 mars*). — Coloration. 50 tubes.

Témoins = 100 Ag φ^9 = 106 Thl φ^9 = 101

Exp. XL *(25 mars)*. — Acidité, le premier jour, 0.357; le second jour, 0.390. Coloration.

	Premier jour.	Deuxième jour.	Moy.
Témoins	100	100	100
Ag φ^9 =	99	90	95
Th φ^9 =	90	97	94
Co φ^9 =	101	103	102

De toutes ces expériences il résulte que les doses minuscules de φ^8 et de φ^9 sont efficaces, puisque, selon le sel métallique employé, il y a accélération ou ralentissement de la fermentation lactique.

On me permettra d'insister encore sur la faiblesse de cette dose de φ^9. Car nous ne connaissions rien de semblable à cette minuscule dose d'un milligramme dans mille mètres cubes. Cela semble si extraordinairement faible qu'on m'excusera d'avoir multiplié les preuves expérimentales qui établissent ce fait surprenant[1].

1. Aux indications bibliographiques données dans les mémoires précédents, j'ajouterai celle-ci que je dois à l'obligeance du professeur Athanasiu : Ewert, *Eine chemisch-physiologische Methode 0.0000005 Kupfersulfat in einer Verdünnung von 1 : 30 000 000 nachzuweisen und die Bedeutung derselben für die Pflanzenphysiologie und Pflanzenpathologie* (*Zeitschr. für Pflanzenkrankheiten*, 1903-1904, XIV, 134-136). D'après la note que m'a donnée Athanasiu, Ewert aurait étudié l'action des doses minuscules de SO^4Cu sur la saccharification de l'amidon. Une dose de 0.000 000 5 de $SO4Cu$ ajoutée à une solution d'amidon retarderait l'action de la diastase de 1 h. 20′ comparativement aux solutions témoins

Dans quelques essais préliminaires, d'ailleurs fort imparfaits, je n'ai pu constater le fait; mais je me propose de l'étudier méthodiquement.

Berthelot a constaté (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 24 mai 1904, CXXXVIII, 1249) qu'un gramme d'iodoforme ne perd qu'un billionième de son poids en une heure, et cependant l'odeur qu'il répand est pénétrante (dans 100 cc. par exemple). A raison de 100 cc. par heure, cela fait environ 800 litres par an. La dilution serait alors d'un centième de milligramme dans mille litres; c'est-à-dire, d'après notre notation, φ^8. A cette dose de φ^8 l'air chargé d'iodoforme est très odorant.

D'après Rutherford et Thompson un millimètre cube d'hydrogène contiendrait 37 millions de milliards de molécules, ce qui représente à peu près pour un litre d'hydrogène 10^{21} molécules.

Le poids d'une bactérie serait, paraît-il, inférieur à $0^{gr}.000\,000\,0001$; et cependant la présence d'une bactérie dans un centimètre cube (φ^{10}) n'est nullement négligeable.

IV. — INFLUENCE DE LA DESSICCATION SUR L'ACTION DES SOLUTIONS MÉTALLIQUES.

Dans le mémoire précédent (v. p. 322), où j'avais étudié l'action du chlorure de baryum, j'avais montré que, suivant qu'il est desséché ou en solution, le chlorure de baryum ralentit ou accélère la fermentation ; et d'ailleurs j'avais établi le fait sans pouvoir en donner aucune explication.

Je rappellerai le tableau comparatif suivant donné pour le chlorure de baryum :

Siccité (tém. = 100).	En solution (tém. = 100).	Si les tubes secs = 100 les tubes humides =
$\varphi^5 = 102$	115	113
$\varphi^6 = 92$	112	119
$\varphi^7 = 90$	105	117
$\varphi^8 = 89$	100	112
$\varphi^9 = 91$	108	118

Mais ces chiffres ne représentent que des moyennes, et l'expérience n'était pas rigoureusement comparative.

Pour que la comparaison fût irréprochable entre les tubes à sel desséché et les tubes à sel dissous, voici comment je procédais.

Je mettais dans 20 tubes, je suppose, dix gouttes de la solution φ^6 : et dans 20 tubes témoins, 10 gouttes d'eau distillée. Puis 10 des tubes témoins étaient mis au bain de sable, jusqu'à ce que la solution fût complètement évaporée, 10 des tubes à φ^6 étaient traités de même. Cela fait, à chacun des 40 tubes (après stérilisation à 110° à l'autoclave) on ajoutait 50 cc. de lait. La solution était φ^8. Alors je considérais les laits avec eau distillée évaporée comme témoins des tubes à solution métallique préalablement évaporée. Et pareillement pour les tubes avec solution métallique non évaporée, les témoins étaient les tubes avec eau distillée non évaporée au préalable.

Nous avions donc deux sortes de témoins : les témoins

de siccité et les témoins de non-siccité. Supposons les uns et les autres témoins égaux à 100 : voici quels ont été les chiffres d'acidité respectifs.

(Ces expériences n'ont porté que sur le chlorure de platine, φ^5, φ^6, φ^7, φ^8.)

	Siccité.	En solution.	Acidité des tubes humides. Si les tubes desséchés = 100.
φ^5	50	31	62
φ^5	100	100	100
φ^5	93	95	102
φ^5	27	33	118
			Moy. = 96
φ^6	93	33	35
φ^6	108	97	90
φ^6	101	96	97
φ^6	100	102	102
φ^6	92	104	114
φ^6	85	103	117
φ^6	60	76	126
φ^6	50	77	152
			Moy. = 108
φ^7	97	99	98
φ^7	97	95	102
φ^7	100	102	102
φ^7	93	103	111
φ^7	86	97	112
φ^7	91	106	116
φ^7	54	83	354
			Moy. = 119
φ^8	150	31	21
φ^8	180	225	125
φ^8	78	163	209
			Moy. = 118

Par suite de la classification arbitraire des acidités par la hiérarchie des couleurs, il ne faut pas donner grande importance à la moyenne, mais bien au nombre des cas dans lesquels il y a eu excès des laits métalliques sur les laits témoins.

Or nous voyons que presque toujours les tubes métalliques ont été plus acides (par rapport aux témoins), quand les solutions n'avaient pas été évaporées.

En effet, sur 22 expériences, il y a eu six fois seulement excédent d'acidité des tubes desséchés comparés aux témoins desséchés sur les tubes non desséchés comparés aux témoins non desséchés. Pour la solution φ^7, par exemple, le résultat est éclatant. Car, sur 7 expériences, il y a eu six fois excès des tubes non desséchés sur les tubes desséchés.

J'attache d'autant plus d'importance à cette constatation, encore qu'il me soit impossible d'en soupçonner la cause, qu'avec le chlorure de baryum, par des méthodes de constatation un peu différentes, le résultat a été le même. La moyenne des tubes non desséchés a été de 116; c'est-à-dire à très peu près celle de 22 expériences avec le chlorure de platine, qui donne 111 d'acidité pour les tubes humides (avec platine), si les tubes desséchés (avec platine) = 100.

CONCLUSIONS

Les faits exposés ci-dessus ne permettent pas de douter, d'une part qu'une dose de φ^9 soit active, et d'autre part qu'après les périodes de ralentissement et d'accélération primaires, il y ait deux périodes de ralentissement et d'accélération secondaires.

Il faut essayer d'interpréter ce dernier phénomène.

Lorsqu'une action quelconque s'exerce sur une fonction physiologique ou sur une fermentation, elle le fait suivant un type qui est constamment le même. Action forte : arrêt. Action moyenne : ralentissement. Action faible : accélération.

Cette loi est générale, et ne s'applique pas seulement aux actions toxiques, mais à toutes les actions mésologiques, quelles qu'elles soient.

Soit la température par exemple. Si nous supposons qu'une fermentation soit près de son optimum thermique, aux environs de 35°, par exemple; une température très élevée de 100° va l'arrêter; une température de 50° à 45° va la ralentir; une température de 45° à 35° va la ralentir de moins en moins, et finalement aux abords de 38° l'accélérer provisoirement, encore que l'optimum thermique soit à 35°.

Aussi la courbe de ralentissement, puis d'accélération, est-elle l'indice d'une action quelconque s'exerçant par ces deux modalités successives; ralentissement à forte dose; accélération à faible dose.

Pour les périodes primaires A et R, nulle difficulté. Dans beaucoup des courbes données plus haut, on retrouve cette action du poison.

Par exemple (Exp. VII *quater*) on trouve avec le nitrate d'argent, si les témoins = 100.

	De même encore (Exp. XI)
$\varphi = 13$	
$\varphi^2 = 26$	$\varphi^4 = 25$
$\varphi^3 = 39$	$\varphi^5 = 90$
$\varphi^4 = 107$	$\varphi^6 = 108$
$\varphi^5 = 140$	$\varphi^7 = 129$

Par quel mécanisme se fait cette accélération? Nous sommes réduits à l'ignorer : car ce n'est pas une explication que de parler d'une stimulation du protoplasma par une action toxique minimale. Constatons seulement le fait, qui est général.

Après cette accélération, la dose devenant de plus en plus faible, on devrait voir la fermentation revenir à la normale. Mais il n'en est pas ainsi, et constamment *après cette accélération il y a un notable ralentissement.*

Ce ralentissement est parfois énorme, malgré la petitesse de la dose correspondante.

Dans l'expérience VII *ter*, par exemple, il y a

$\varphi^3 = 62$ R	$\varphi^5 = 87$ } R′	$\varphi^7 = 117$
$\varphi^4 = 109$ A	$\varphi^6 = 34$ } R′	$\varphi^8 = 100$

On verra aussi dans l'exp. VII *bis* une démonstration élégante de ce ralentissement secondaire.

$\varphi = 10$ R	$\varphi^5 = 103$ } A′
$\varphi^2 = 115$ A	$\varphi^6 = 106$ } A′
$\varphi^3 = 95$ } R′	$\varphi^7 = 110$ } A′
$\varphi^4 = 75$ } R′	$\varphi^8 = 106$ } A′

L'hypothèse la plus simple est celle-ci : lorsque la dilution est de φ^5 par exemple, correspondant à la proportion d'une molécule de nitrate d'argent pour dix millions de molécules d'eau; la molécule de nitrate d'argent — peut-être l'argent lui-même — se dissocie en donnant des forces électriques très puissantes qui agissent sur le ferment pour le retarder ; puis, à mesure que la dilution devient plus grande, ces actions électriques, sans disparaître, deviennent plus faibles, et alors, au lieu de ralentir, accélèrent, comme nous en avons cité de nombreux exemples.

Il y aurait donc là deux actions successives : une première action chimique, toxique, caractérisée par le ralentissement et l'accélération primaires; une seconde action, électrique (ou autre) caractérisée par le ralentissement et l'accélération secondaires, et se produisant au moment où l'atome se dissocie en forces électriques(?)

Mais cette hypothèse n'est pas absolument satisfaisante. Pourquoi le thallium fait-il exception à cette loi, si évidente pour le platine, l'argent, le cobalt, le thorium, le manganèse? D'autre part, s'il s'agissait de forces électriques (ou autres), pourquoi le déplacement du ralentissement R′ avec l'activité de la fermentation? (Exp. VI).

Et alors on peut se demander si ces actions secondaires (A′ et R′) ne sont pas encore des actions chimiques, agissant

non plus tant sur le phénomène chimique proprement dit (transformation du lactose en acide lactique) que sur le phénomène biologique (croît du ferment). Il y a en effet, dans la production d'acide lactique, deux phénomènes agissant concurremment, mais peut-être, dans une certaine mesure, indépendamment l'un de l'autre : 1°) la transformation du lactose en acide lactique, par une zymase plus ou moins active ; 2°) la reproduction du ferment, plus ou moins rapide. Il se peut alors que, suivant les doses du poison, les deux phénomènes soient ralentis d'abord, puis accélérés, et alors la courbe compliquée qui se présente serait l'expression d'une double action s'exerçant sur les deux phénomènes, et permettant de les séparer.

De nouvelles expériences, d'ailleurs difficiles à instituer, établiront la vérité de l'une ou l'autre hypothèse. Peut-être même y aura-t-il place pour une hypothèse autre ; car la fécondité de la méthode expérimentale permet de découvrir des explications que l'on ne peut d'abord soupçonner.

VIII

DE LA RATION DE LAIT NÉCESSAIRE
ET
SUFFISANTE CHEZ L'ENFANT.

NOTE SUR UN PROCÉDÉ D'ÉVALUATION.

Par MM. Ch. Richet et E. Lesné.

Il ne sera pas question ici de mesures nouvelles, car les données classiques, établies par un grand nombre d'auteurs, sont absolument suffisantes pour fournir un chiffre moyen rigoureusement exact. Nous adopterons donc les chiffres suivants, qui représentent la quantité de lait pris chaque jour par l'enfant à des âges différents (les six premiers jours exceptés) :

1er mois.	600 gr.	1er mois.	900 gr.
2e —	650 —	2e —	925 —
3e —	700 —	9e —	950 —
4e —	750 —	10e —	975 —
5e —	800 —	11e —	1 000 —
6e —	850 —	12e —	1 025 —

Mais on comprend tout de suite que la quantité de lait

nécessaire est beaucoup moins fonction de l'âge que du poids de l'enfant. Un enfant de six mois qui pèse 8 500 gr. a besoin de plus d'aliments qu'un enfant de sept mois qui pèse 7 500 grammes.

Ainsi l'aliment ne doit pas être proportionné à l'âge, mais au poids.

A vrai dire, ce n'est pas le poids qui importe, mais la

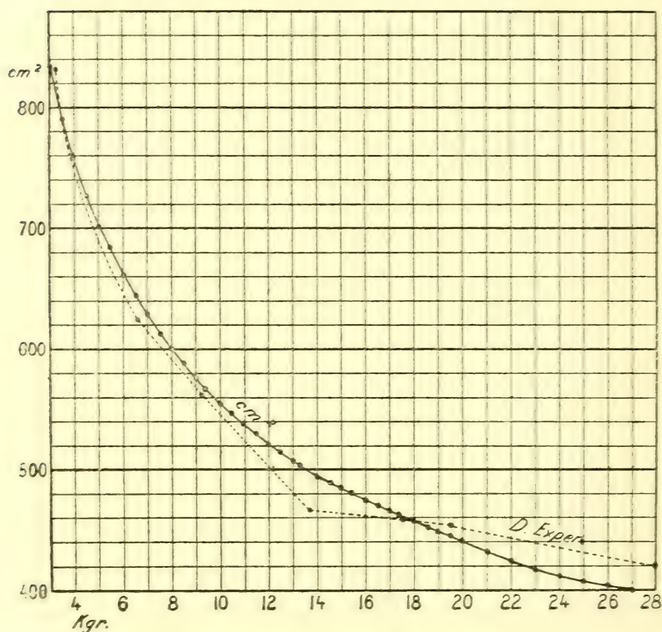


Figure 10. — Surface en centimètres carrés par kilogramme corporel.
——————— données expérimentales
············ calcul par la formule $P^{0,666} \times 12$.

surface, car la fonction de l'aliment est en grande partie une fonction thermique, la combustion de l'aliment étant proportionnelle à la radiation thermique. Or cette radiation, d'après la loi de Newton, est proportionnelle à la surface. Des expériences physiologiques innombrables, très précises, ont établi que la consommation d'oxygène est fonc-

tion de la surface, et, par conséquent, si l'on veut établir une formule rationnelle de la quantité de l'aliment nécessaire, il faut rapporter l'aliment à la surface.

Mais quelle est la surface de l'enfant ?

La détermination en est presque impossible, dans la pratique, si l'on n'admet pas une formule générale, empirique ment donnée par de premières mensurations et généralisée ensuite. MEEH[1], pour calculer la surface du corps, a donné les formules suivantes :

$$S = K \sqrt{P \frac{2}{3}},$$

ou

$$S = P^{0,666} \times K$$

dans lesquelles P égale le poids en grammes et K est une constante dont la valeur est de 12,312 chez l'enfant ; les mensurations expérimentales de cet auteur sur des enfants de différents âges sont consignées dans le tableau suivant :

AGE.	LONGUEUR DU CORPS en centimètres.	POIDS DU CORPS en grammes.	SURFACE DU CORPS en centimètres carrés.	SURFACE en CENTIM. carrés par kilogr. corporel.
6 jours.	50	3 020	2 504,8	829
6 mois 1/2.	66	6 766	4 221,6	624
14 mois.	74	9 514	5 345,0	562
33 mois.	82	13 354	6 278,3	462
6 ans et 8 mois 1/2. . .	102	17 500	8 018,2	458
9 ans 1/8.	112	18 750	8 546,7	456
9 ans et 10 mois.. . . .	114,5	19 313	8 795,9	456
13 ans 1/8.	137,5	28 300	11 883,1	420
15 ans et 9 mois 2/3. . .	152	35 375	14 988,5	421

Nous pouvons, d'après cette formule générale, construire le tableau de la page 376.

Dans la première colonne, sera marqué l'âge moyen de

1. *Zeitschrift für Biologie*, XV, 1879.

AGE. — Début du mois.	POIDS en grammes.	SURFACE absolue en centimètres carrés.	SURFACE par kilogramme en centimètres carrés.
1er	3 000	2 496	832
2e	3 750	2 980	768
3e	4 500	3 264	725
4e	5 250	3 620	691
5e	6 000	3 960	660
6e	6 500	4 176	642
7e	7 000	4 390	627
8e	7 500	4 596	613
9e	7 900	4 752	602
10e	8 300	4 932	590
11e	8 660	5 109	584
12e	8 960	5 182	579

l'enfant; dans la seconde colonne, son poids; dans la troi-

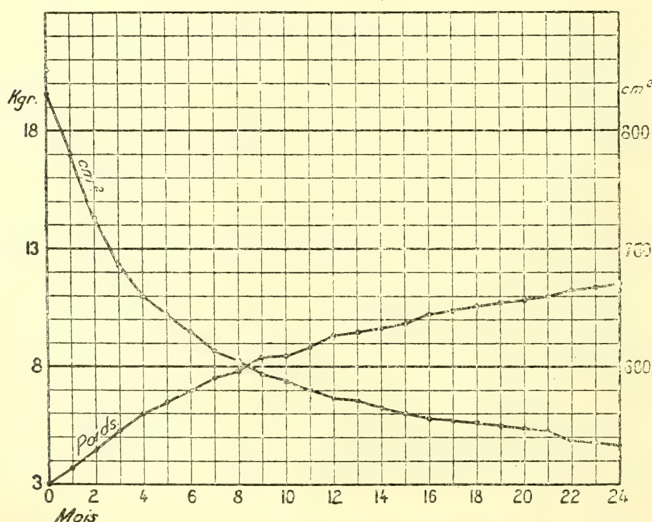


Figure 11. — Surface en centimètres carrés par kilogramme corporel et courbe de poids en kilogrammes de 0 à 24 mois.

sième colonne, sa surface absolue: dans la quatrième colonne, la surface par unité de poids.

Pour se servir de cette table, rien n'est plus simple.

D'abord il ne faudra pas tenir compte de l'âge, qui n'a rien à faire avec la quantité de lait nécessaire, mais du poids. L'évaluation du poids entraînera celle de la surface.

Soit, pour préciser les idées, un enfant pesant 7 325 gr. (quel que soit son âge) : quelle sera sa surface? Pour un enfant de 7 000 grammes, la surface est de 627 par kilogramme; pour un enfant de 7 500, de 613 par kilogramme : par conséquent, pour un enfant de 7 325 grammes, la surface sera à peu près de 620 centimètres carrés par kilogramme, soit en chiffres ronds de 4 540 centimètres carrés. Une précision plus grande n'est pas nécessaire et serait d'ailleurs illusoire, pour bien des raisons, qu'il est inutile de développer (incertitude du poids véritable; variations individuelles; défaut d'une formule rigoureusement exacte, etc.)[1].

Ainsi le tableau que nous venons de donner permet de trouver tout de suite la surface d'un enfant de poids donné.

Reste maintenant le point fondamental : à savoir s'il peut exister une formule générale indiquant la quantité de lait nécessaire pour un enfant de surface donnée.

Mais, pour cette détermination, il faut se conformer à la réalité des faits, c'est-à-dire accepter comme définitifs les chiffres classiques indiqués par les auteurs pour la consommation de lait par des enfants de poids différent; ces chiffres ont été donnés plus haut, et il nous suffira de les rapporter à l'unité de surface pour savoir quelle est, en pratique, la

1. Si l'on voulait avoir un chiffre plus précis, le calcul serait très simple. De 7 000 à 7 500 grammes, la différence de la surface par kilogramme varie de 627 à 613 centimètres carrés, soit de 14 centimètres carrés par 500 grammes : par conséquent de $0^{cmq},028$ par gramme : donc, pour une augmentation de 7 000 à 7 325 grammes, de $9^{cmq},10$, soit, au lieu de 627, 627 — 9,1, c'est-à-dire $617^{cmq},9$; autrement dit, pour 7 325 grammes, de 4 526 centimètres carrés, chiffre bien voisin du chiffre de 4 540, que nous avions obtenu approximativement.

On peut aussi, pour éviter tous ces calculs, se rapporter à la courbe graphique, la ligne des abscisses répondant au poids; la ligne des ordonnées permettra tout de suite de voir quelle est la surface correspondante pour un poids donné.

quantité de lait nécessaire et suffisante à l'enfant par unité de surface.

Age.	Poids.	Quantité de lait en grammes, par jour pour un décimètre carré de surface.
1er mois. . .	De 3 000 à 3 750 grammes.	21,8
2e — . . .	De 3 750 à 4 500 —	20,0
3e — . . .	De 4 500 à 5 250 —	19,8
4e — . . .	De 5 250 à 6 000 —	19,7
5e — . . .	De 6 000 à 6 500 —	19,5
6e — . . .	De 6 500 à 7 000 —	19,3
7e — . . .	De 7 000 à 7 500 —	19,1
8e — . . .	De 7 500 à 7 900 —	19,0
9e — . . .	De 7 900 à 8 300 —	18,8
10e — . . .	De 8 400 à 8 660 —	18,6
11e — . . .	De 8 660 à 8 960 —	18,5
12e — . . .	De 8 960 à 9 280 —	18,3

Ce tableau est très instructif; il nous montre que, pour le premier mois (enfants au-dessous de 3 750 grammes), il faut à peu près 22 grammes de lait par décimètre carré, tandis que plus tard cette quantité de lait nécessaire va en se modifiant à peine de 20 grammes à 18 grammes par décimètre carré.

A vrai dire, comme il y a avantage à donner un chiffre rond facile à retenir, et que, d'autre part, il n'y a pas grand inconvénient à augmenter quelque peu ce chiffre (de $\frac{1,5}{18}$ dans les cas extrêmes), on peut parfaitement donner la formule suivante, très générale et très simple (exception faite des enfants d'un mois) :

La quantité de lait qui convient à l'enfant est de 20 gr. par décimètre carré.

Et alors, dans la pratique, tout devient simple, comme un exemple quelconque le montrera.

Soit un enfant pesant 8 080 grammes : combien doit-il prendre de lait par jour?

La table nous donne sa surface :

7 900 grammes.	602 centim. carrés par kilogr.
8 300 —	590 — — —

Alors, pour un enfant de 8 080 grammes, nous aurons *à peu près* 596 centimètres carrés par kilogramme, soit une surface absolue de 4 815 centimètres carrés, chiffre qui, réduit en décimètres carrés et multiplié par 20 (20 grammes de lait par décimètre carré) donne 963 grammes.

Ces données évidemment suffisent à la pratique. Mais, si l'on voulait — ce qui paraît inutile — être rigoureusement exact, il serait facile de préciser :

7 900 grammes.	602 centim. carrés par kilogr.
8 300 —	590 — — —

L'augmentation de poids corporel de 400 grammes abaisse donc le coefficient de surface par kilogramme de 602 à 590; autrement dit de $0^{cmq},03$ par gramme.

Or, de 7 900 à 8 080, il y a 180 grammes d'augmentation, soit un abaissement du coefficient de 602 à 602 — 5,4, ou 596,6.

En outre, au lieu de multiplier par 20, chiffre moyen (et un peu fort), en se reportant à un des tableaux ci-dessus, on verra que le chiffre réel n'est pas de 20, mais de $18^{gr},8$ pour un enfant de neuf mois. Et alors, au lieu de 963 gr., nous aurons 906 grammes de lait par jour pour cet enfant de 8 080 grammes.

On voit que cette méthode permet d'avoir, d'une part, un chiffre approximatif très rapidement, d'autre part, facilement aussi, un chiffre très exact répondant à la moyenne générale déterminée par les médecins dans d'innombrables constatations.

Les données que nous venons de présenter sur la quantité moyenne de lait nécessaire à l'enfant nous permettront

d'établir une relation très intéressante entre la quantité de lait *fixée* par l'organisme et la quantité de lait *consommée*.

Évidemment, nous ne pourrions établir cette relation en toute certitude que si nous avions des documents irréprochables sur la composition des fèces de l'enfant. Mais, pré-

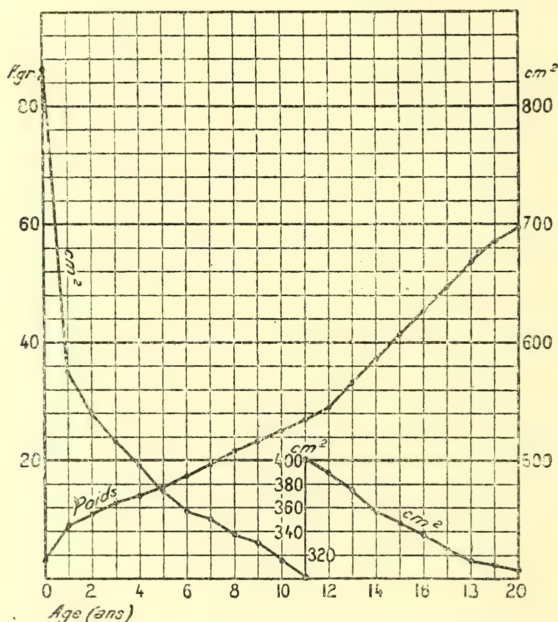


Figure 12. — Surface en centimètres carrés par kilogramme, de 0 à 20 ans

cisément, les analyses ne sont pas très satisfaisantes, au point de vue de la comparaison entre tous les âges de l'enfant (Uffelmann, *Arch. f. klin. Med.*, 1881, XXVIII, 374-375; Blauberg, *Arch. f. Hyg.*, 1897, XXXI, 19-141). Nous pouvons supposer que les proportions éliminées doivent être à peu près les mêmes chez les enfants de divers âges.

Nous admettrons avec W. Camerer (*Zeitsch. f. Biol.*, 1900, XXI) que les fèces de l'enfant contiennent en chiffres ronds 75 p. 100 d'eau, 4 p. 100 de graisse, 4 p. 100 de cendres et 17 p. 100 de matières azotées; de plus, que les quan-

tités sont d'environ 60 grammes par jour en moyenne. Nous ferons une erreur peu importante en supposant que les quantités des fèces vont en augmentant de 2 grammes par mois, soit 50 grammes chez l'enfant d'un mois et 74 chez l'enfant de douze mois; ce qui donne en calories les proportions suivantes (100 grammes de fèces ont une valeur calorique de 120 calories) :

1er mois. . . .	60 calories.	7e mois . . .	84 calories.
2e —	64 —	8e — . . .	88 —
3e —	68 —	9e — . . .	92 —
4e —	72 —	10e — . . .	96 —
5e —	76 —	11e — . . .	100 —
6e —	80 —	12e — . . .	104 —

D'autre part, la composition chimique du corps de l'enfant est, d'après W. Camerer (*Zeitsch. f. Biol.*, XXI, 1900, p. 182), en moyenne :

Eau.	71,2	Cendres	2,4
Graisse.	13,3	Matières extractives.	1,6
Albuminoïdes. . . .	11,5		

ce qui donne, en négligeant les matières extractives, pour un croît en poids de 100 grammes, une fixation de 166 calories par 100 grammes de tissu.

Les calories fixées seront donc :

	Augmentation de poids.	Calories fixées.		Augmentation de poids.	Calories fixées.
1er mois. . . .	25	41	7e mois . . .	15	25
2e — . . .	23	38	8e — . . .	13	22
3e — . . .	22	36	9e — . . .	12	20
4e — . . .	20	33	10e — . . .	10	17
5e — . . .	18	30	11e — . . .	9	15
6e — . . .	17	28	12e — . . .	8	13

Enfin le lait, par sa composition, a une valeur calorique de 60 calories par 100 grammes, de sorte que le tableau final nous donnera (par jour) :

MOIS.	LAIT INGÉRÉ en grammes.	LAIT INGÉRÉ en calories.	CALORIES de FIXATION	CALORIES D'EXCRÉTION fécale.	CALORIES de consommation [1].
1	600	360	41	60	259
2	630	378	38	64	276
3	680	408	36	68	304
4	730	438	33	72	333
5	790	474	30	76	368
6	850	510	28	80	402
7	900	540	25	84	431
8	920	552	22	88	442
9	930	558	20	92	446
10	940	564	17	96	451
11	950	570	14	100	456
12	960	576	12	104	460

1. Les calories de consommation se calculent en additionnant les calories fécales et les calories de fixation et en les retranchant des calories d'ingestion.

Quoique ce soient là des chiffres approximatifs, on peut les considérer comme se rapprochant de la réalité assez pour servir de moyenne générale et construire le tableau suivant :

AGE MOIS.	SURFACE MOYENNE en centim. carrés.	POIDS MOYEN en grammes.	CALORIES de CONSOMMATION par décim. carré.	CALORIES de CONSOMMATION par kilogramme.
1	2 750	3 380	9,4	76,7
2	3 120	4 125	8,8	70,0
3	3 440	4 880	8,8	60,2
4	3 790	5 625	8,8	56,2
5	4 060	6 250	9,0	58,8
6	4 280	6 750	9,4	59,5
7	4 450	7 250	9,6	59,4
8	4 680	7 700	9,4	57,4
9	4 840	8 150	9,2	54,7
10	5 020	8 530	9,0	52,8
11	5 150	8 810	8,8	51,8
12	5 240	9 120	8,9	50,4

On voit par ce tableau que très sensiblement la proportion des calories consommées est la même par l'unité de surface,

soit à peu près de 9 calories par décimètre carré : ce qui représente un poids de lait d'à peu près 15 grammes, tandis que la consommation par kilogramme varie de 77 calories à 50 calories, par une décroissance régulière, ainsi que cela était à prévoir.

On peut donc dire que la mesure par la surface donne une notion plus complète et plus exacte que la mesure par le poids.

Enfin, si l'on compare la quantité de calories fixées à celle des calories consommées, on a le tableau suivant :

Pour 100 calories consommées, combien y a-t-il eu de calories fixées?

1er mois. . . .	15,8	7e mois. . . .	5,8
2e — . . .	13,7	8e — . . .	4,9
3e — . . .	11,8	9e — . . .	4,5
4e — . . .	9,9	10e — . . .	3,8
5e — . . .	8,2	11e — . . .	3,1
6e — . . .	6,9	12e — . . .	2,6

On peut donc dire que, du premier au douzième mois, la physiologie de l'enfant se modifie profondément. Nouveau-né, il emploie une notable partie du lait ingéré à fixer des tissus (16 p. 100 du lait ingéré), alors qu'au douzième mois, sa surface s'étant développée, la radiation thermique étant devenue plus considérable, la consommation est plus active, la fixation des tissus moins importante, et il ne fixe plus dans son organisme que 3 p. 100 du lait qu'il ingère.

Il n'est pas inutile de remarquer que, plus l'enfant grandit, plus la fixation diminue d'importance par rapport à la consommation. Chez l'adulte, quand la croissance est terminée, la fixation est devenue nulle. De sorte que ce rapport, qu'on pourrait appeler le *quotient de fixation*, va graduellement en diminuant de 16 à 3 pendant la première année, et, de la première à la vingtième année, de 3 à 0.

IX

NOTES SUR LA THALASSINE

POISON PRURITOGÈNE CONTENU DANS LES TENTACULES DES ACTINIES[1].

Par M. Charles Richet.

I. — PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Si l'on fait une infusion aqueuse ou glycérinée, après broyage, des tentacules des actinies, on constate facilement que ce liquide, très toxique, a deux ordres de propriétés

1. Ce mémoire a paru en 1902 dans les *Archiv für die Gesammte Physiologie*. Il n'a pas encore été publié en français. Une partie des questions qui y sont traitées se trouve exposée, quoique d'une manière un peu différente, par Aug. Perret. On a vu plus haut le mémoire de A. Perret, qui a fait de la thalassine et de la congestine l'objet de sa thèse de doctorat ès sciences. Ce travail résume les diverses observations que j'ai eu l'occasion de publier sur ce point dans les *Bulletins de la Société de Biologie. Du poison pruritogène et urticant contenu dans les tentacules des actinies*, 1902, 1438. — *Des poisons contenus dans les tentacules des Actinies* (*congestine et thalassine*), 1903, 246. — *De la thalassine toxine cristallisée pruritogène*, 1903, 707. — *De la thalassine considérée comme antitoxine cristallisée*, 1903, 1071.

Toutes les recherches sur la thalassine ont été faites avec la collaboration active et dévouée d'Aug. Perret.

physiologiques qui se produisent successivement. Tout d'abord le chien injecté est pris de violents phénomènes d'excitation [1]. Il éternue, se frotte le museau tantôt sur la à terre, tantôt avec les pattes et court frénétiquement dans le laboratoire. Puis très vite toute cette agitation cesse, et il demeure alors plongé dans un état de grande prostration, avec vomissements, diarrhée intense, sanguinolente. Les phénomènes d'excitation ont à peu près complètement disparu.

Il s'agit en réalité de deux substances distinctes, très difficilement séparables d'une manière absolue, mais cependant qu'on peut obtenir imparfaitement isolées à l'aide de divers artifices. Le plus simple consiste à précipiter l'extrait aqueux ou glycériné par l'alcool. Alors une substance se précipite, qui possède tous les effets déprimants. Nous l'appellerons *congestine*. L'autre substance, celle qui provoque le prurit et l'excitation, reste en solution dans l'alcool. Nous l'appellerons *thalassine*.

Il est vrai que la séparation n'est pas complète. D'une part il reste encore dans l'alcool des matières toxiques, ayant retenu quelques-unes des propriétés de la congestine. D'autre part, une notable quantité de thalassine se précipite avec la congestine; car la thalassine a ce remarquable caractère d'adhérer à tous les précipités qui se forment. Même après trois ou quatre redissolutions dans l'eau, et précipitations par l'alcool, la congestine contient encore de la thalassine, quoique la thalassine soit complètement soluble dans l'alcool.

Si l'on veut obtenir de la thalassine et non de la congestine, il vaut mieux employer directement l'alcool. Je fais recueillir, en un point quelconque de notre littoral, soit à Penmarch, soit à Carqueiranne, une grande quantité de

1. Pour bien observer tous ces effets, il faut détacher le chien, après chaque injection. Si l'on ne prend pas cette précaution, des effets fugaces ne sont pas aperçus. Les injections ont été toujours faites dans la veine tibiale.

tentacules d'actinies. L'actinie est coupée au ras du corps : le corps est rejeté, et les tentacules sont mis immédiatement dans un flacon de deux litres contenant un litre d'alcool à 90°. J'ai fait recueillir ainsi à diverses reprises, dans le cours des années 1902 à 1908, près de cent flacons de deux litres de capacité, ainsi remplis de tentacules actiniens. Quoiqu'il s'agisse là de quantités très considérables de substance, je n'ai pas encore pu réussir d'une manière satisfaisante à obtenir de la thalassine tout à fait pure, ainsi qu'on le verra plus loin.

Les flacons ainsi remplis de tentacules actiniens dans l'alcool sont décantés ; l'alcool a dissous une grande partie de la thalassine, et aussi la matière colorante rouge de l'actinie. La masse insoluble est alors comprimée, et abandonne de grandes quantités de liquide qui sont mélangées à la liqueur alcoolique. Le résidu insoluble est broyé soit simplement avec du sable dans un mortier, en présence d'un mélange d'alcool à 90° et d'eau à parties égales, soit par d'autres procédés mécaniques (essoreuse électrique, broyeur Borrel, etc.). Puis le tout est porté à la température de 65° pendant une ou deux heures au bain-marie, et filtré à chaud. Toute la thalassine et la matière colorante achèvent de se dissoudre. La partie insoluble est franchement verte ; elle est constituée par des matières albuminoïdes, une sorte de cellulose insoluble dans l'eau et la plupart des réactifs, et une matière colorante verte, tout à fait insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool même absolu, très soluble au contraire dans le chloroforme et l'éther. Je n'ai pas d'ailleurs poursuivi l'étude de ces diverses substances, et je ne m'occuperai que de la partie soluble dans l'alcool dilué de son volume d'eau.

Toutes les liqueurs alcooliques sont réunies et filtrées. La filtration est rapide et facile, et le liquide qui passe est parfaitement clair.

On s'assure que ce liquide contient un poison pruritant

énergique : car le résidu de quelques centimètres cubes, après évaporation de l'alcool, repris par l'eau, donne des phénomènes caractéristiques d'excitation. On constate encore que, même après évaporation de l'alcool, la toxine reste pruritante, comme précédemment.

Après avoir été chauffée à l'autoclave, elle est encore active; par conséquent, une température, non prolongée, de 105° ne la détruit pas.

Toutefois, comme il a semblé que, par une ébullition trop longue, elle tendait à s'affaiblir, nous avons procédé, pour l'élimination de cette grande quantité d'alcool, à la distillation dans le vide. Quand tout l'alcool, avec une notable quantité d'eau, a passé, il reste un liquide épais qui dépose des masses abondantes, noires, rougeâtres, une sorte d'huile rouge insoluble dans l'eau, qu'on sépare par une sorte de décantation, ou en filtrant rapidement sur papier Chardin.

La filtration dans ce cas est fort longue et difficile; et c'est une des parties les plus délicates de la préparation. En effet, ainsi que nous l'avons à maintes reprises constaté, d'une part une grande quantité de thalassine reste adhérente à l'huile rouge; d'autre part, si l'on attend, sans changer le filtre, que toute la liqueur ait passé, il se fait des altérations (probablement microbiennes) à la suite desquelles la thalassine a disparu. Le mieux est de décanter d'une manière imparfaite et de se contenter, dans cette première opération, d'avoir enlevé la plus grande partie, mais non la totalité de l'huile rouge.

Quant à la distillation dans le vide, elle se fait sans grandes difficultés. A la fin, il se produit un peu de mousse, et l'opération distillatoire doit être surveillée de très près.

On reprend le liquide aqueux, presque sirupeux, qu'on traite par deux ou trois fois son volume d'alcool à 90°. Il se précipite alors une matière gommeuse noirâtre, insoluble dans l'alcool concentré, plus ou moins analogue aux peptones et aux albumines, avec beaucoup de sels minéraux

(surtout du chlorure de sodium). Là encore une partie de la thalassine se précipite ; toutefois la majeure partie reste en solution dans l'alcool.

On reprend de nouveau cet alcool, qu'on distille dans le vide, en ayant soin de réduire le tout à un volume bien moindre que précédemment. Alors on le traite par deux fois son volume d'alcool absolu. Il se précipite encore des sels et une matière gommeuse, mais en même temps il se dépose une autre substance, très légère, floconneuse, blanche, qu'il est facile de distinguer du chlorure de sodium et de la gomme noirâtre. On peut le recueillir séparément. C'est la thalassine brute.

Pour la purifier, on la dissout à chaud dans de l'alcool à 98°. Par le refroidissement elle se sépare de la liqueur en cristaux qu'on met sur un filtre et qu'on peut redissoudre ensuite dans une petite quantité d'eau. L'alcool absolu ajouté à cette dissolution (qu'il faut faire très concentrée) précipite la thalassine sous forme de cristaux.

Il est possible qu'il ne s'agisse pas de thalassine pure, mais bien de leucine très fortement imprégnée de thalassine. En effet l'analyse organique de cette substance a donné des chiffres qui correspondent exactement à la composition de la leucine, aussi bien pour l'azote (10 p. 100) que pour le carbone, et l'hydrogène et l'oxygène. En outre les propriétés chimiques et cristallographiques sont tout à fait celles de la leucine. La seule différence par laquelle elle se sépare de la leucine, c'est qu'elle est physiologiquement très active. *A la dose d'un dixième de milligramme par kilogramme*, elle provoque des phénomènes de prurit intense, tandis que la leucine, à des doses mille fois plus fortes, n'a aucun effet physiologique.

On peut donc se demander — et nous n'avons pu encore résoudre la question — si cette thalassine cristallisée est un isomère de la leucine, ou bien s'il ne s'agit pas de leucine véritable, à laquelle adhéreraient de minuscules quan-

tités d'une substance prodigieusement active, ayant des effets physiologiques à la dose d'un millième de milligramme, par exemple, comme il en est pour certains ferments.

Provisoirement, nous appellerons thalassine ce produit cristallisé.

Elle fond à 200° en se décomposant et en donnant par décomposition en vase clos des amines qui cristallisent.

Nous ne lui avons pas trouvé de réactions chimiques colorantes qui permettent de la déceler dans les liqueurs. Elle ne précipite ni par l'iodure de potassium ioduré, ni par le phosphotungstate de potassium, ni par le chlorure de platine, ni par le nitrate d'argent.

Toutefois, lorsqu'on opère sur l'extractif alcoolique primitif, l'emploi du phosphotungstate de potassium conduit à des résultats curieux. Quoique, dans une solution parfaitement pure, il ne précipite pas la thalassine, s'il y a des substances que précipite le phosphotungstate; la thalassine adhère à ce précipité. Alors on recueille le précipité qu'on décompose par la baryte. Le phosphotungstate de baryum reste sur le filtre, et le filtrat est d'une activité physiologique extrême. Dans ces conditions, il se précipite par l'alcool absolu une matière cristallisable qui est active à des doses extrêmement faibles : mais, comme cette matière cristallisable contient une notable quantité de sels minéraux, il nous est impossible de dire s'il s'agit simplement de thalassine véritable, ou bien de substances minérales, insolubles dans l'alcool absolu, et auxquelles auraient adhéré de petites quantités de thalassine active.

Les solutions alcooliques de thalassine se conservent sans altération pendant longtemps; mais, en solution aqueuse, elles s'altèrent rapidement, à moins qu'on ne les ait stérilisées au préalable à l'autoclave.

Le charbon animal retient énergiquement et complètement toutes traces de thalassine. Une fois qu'on a fixé la

thalassine sur le charbon, on ne peut l'en détacher par l'ébullition avec l'alcool, ou l'acide acétique dilué, ou l'alcool méthylique.

On peut cependant fixer la thalassine sur un précipité de phosphate de chaux, et j'ai cru pendant longtemps que ce procédé me permettrait de l'obtenir à l'état d'assez grande pureté. En effet, si l'on ajoute du chlorure de calcium à la liqueur aqueuse, résidu de la distillation de l'alcool, puis du phosphate de soude en proportions convenables, il se fait un abondant précipité de phosphate de calcium qu'on peut recueillir facilement sur un filtre. Le précipité, lavé à l'eau, est alors mis à digérer pendant quelques heures dans l'alcool dilué, à une température de 70° environ; le phosphate de chaux insoluble est séparé par filtration, et le liquide contient la thalassine. Mais ce moyen est loin d'être parfait; car d'une part on perd de grandes quantités de thalassine, soit parce que dans la précipitation avec le phosphate de chaux elle n'adhère pas en totalité au précipité, soit parce que l'ébullition avec l'alcool n'enlève pas toute la thalassine qui y adhère. Ces grandes pertes ne sont pas compensées par l'avantage d'avoir un produit pur. En effet, même après un lavage (qui ne doit pas être trop répété pour ne pas tout épuiser), il reste encore des sels et de la matière colorante qui finissent par se dissoudre dans l'alcool, de sorte que, finalement, on a une liqueur colorée et encore assez riche en sels minéraux. En somme, ce procédé de purification est sans avantage.

Tout compte fait, le procédé de préparation qui me paraît le plus avantageux, encore qu'il soit long et laborieux, est la dissolution dans l'alcool dilué, et la précipitation successive des matières étrangères par de l'alcool de plus en plus concentré.

Comme c'est là un procédé général, j'ai cherché à l'appliquer à d'autres éléments que les tentacules des actinies, et j'ai recherché si l'on ne pouvait trouver la thalas-

sine (ou un poison analogue) dans d'autres tissus animaux

J'ai à cet effet traité les corps de crevettes (*Crangon*), des écrevisses (*Astacus*), des huîtres (*Ostrea*), des homards (*Homarus*), des géryons (*Geryon*), des moules (*Mytilus*), et des kystes hydatiques. Dans la plupart des cas, j'ai pu, par l'alcool dilué et bouillant, obtenir un liquide doué de propriétés pruritantes énergiques. Avec le corps des huîtres et des géryons je n'ai pu, il est vrai, obtenir que des effets très faibles, presque nuls. Le maximum d'effet pruritique, c'est-à-dire en somme de contenance en thalassine, a été obtenu avec les crevettes (exception faite toujours des actinies).

Voici comment dans tous ces cas j'ai procédé. La matière première est broyée soigneusement avec du sable, puis traitée à chaud par de l'alcool étendu de son volume d'eau. La liqueur filtrée est concentrée par évaporation, et, lorsqu'elle est arrivée à devenir presque sirupeuse, on l'additionne d'alcool à 90°, qui précipite alors beaucoup de sels et des matières peptonoïdes. La thalassine reste en solution; on évapore de nouveau pour réduire à un moindre volume, et dans le nouveau liquide on ajoute de l'alcool absolu. Sauf quand il s'agit du corps des crevettes, le précipité est nul ou à peu près, quoique le liquide possède les propriétés urticantes caractéristiques; mais avec les crevettes on obtient un précipité abondant, blanc, cristallisable, doué de propriétés urticantes assez faibles. Il s'agit de leucine, et on peut nettement démontrer, par l'analyse chimique, que c'est bien de la leucine. Pour le dire en passant, il me paraît que ce serait là un assez bon procédé de préparation de la leucine; car j'ai pu en préparer ainsi 1 ou 2 grammes par kilogramme de crevettes.

Cette leucine, si on la purifie par plusieurs cristallisations, finit par devenir complètement inactive. Il me paraît donc probable qu'il existe dans le liquide primitif un mélange de leucine active avec une petite quantité de thalassine.

Au point de vue chimique je n'ai trouvé aucune différence entre ces extractifs alcooliques des moules, des crevettes, des kystes hydatiques et l'extractif alcoolique des actinies. Il en est de même pour les propriétés physiologiques, de sorte que je suis amené à conclure à l'identité de la substance pruritante qui y est contenue.

II. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES.

L'effet physiologique caractéristique de la thalassine est de déterminer (en injection intraveineuse) du prurit, et des phénomènes de congestion naso-conjonctivale. Pour en bien observer les effets, il faut détacher le chien après l'injection, et le laisser en liberté dans le laboratoire.

Voici alors ce qu'on observe. Tout d'abord il y a une vive agitation, et l'animal court, très joyeux, très vif, très agité. Cet état d'excitation ne dure pas plus d'une ou deux minutes. Alors il se met à renifler, et à éternuer plusieurs fois de suite; puis, deux ou trois minutes après, il secoue les oreilles, agite la tête, s'ébroue, et cherche avec ses pattes à enlever quelque chose qui le gêne dans le museau et les oreilles. Alors il se frotte le nez contre le sol, en même temps qu'il se gratte le nez avec les pattes, et cela toujours avec grande vivacité.

Cinq ou six minutes après l'injection, les phénomènes augmentent encore d'intensité; les démangeaisons du museau et de la tête deviennent plus intenses, et elles gagnent le reste du corps; alors l'animal se gratte avec les pattes de derrière au cou, au flanc, et frénétiquement, en poussant de petits cris de douleur, tellement la démangeaison est intense. Dans certains cas le grattement est si fort qu'il s'arrache des touffes de poils. Souvent aussi, ne réussissant pas à calmer ce prurit par les grattements avec la patte, il se roule sur le sol, en éternuant et en reniflant; et cette agitation dure parfois cinq à dix minutes; rarement davantage.

Alors enfin le calme revient; et tous les phénomènes disparaissent peu à peu. L'animal semble seulement un peu fatigué; il a une soif assez vive. Parfois quelques grattements, de plus en plus rares. En général au bout d'une heure tout est fini, et il est impossible de le distinguer des animaux normaux.

Je vais donner quelques exemples de ces effets obtenus avec le produit le plus pur que j'aie pu préparer. Ce produit se présentait, à la suite de plusieurs précipitations par l'alcool absolu à froid, sous forme de cristaux très analogues à la leucine, et absolument incolores. La solution aqueuse fut faite au millième, c'est-à-dire à raison de 1 gramme par litre.

A) *La Bruyère*, chien à poil ras, de chasse, pesant 8^{kgr},500, reçoit 1 cc. de la solution, soit 0,00012 par kilogrammes. Au bout de vingt minutes les phénomènes de prurit sont des plus nets. Il se gratte, s'ébroue, éternue frénétiquement.

B) *Bourdaloue*, chien terrier, gris-fer, de 15 kilogrammes, reçoit 2 cc. de cette même solution, soit 0,00013 par kilogrammes, au bout de 15 minutes, effets pruritiques absolument nets. L'animal se roule par terre, se gratte le dos avec la patte.

C) *Marivaux*, chien mâtin, à poil ras, de 12 kilogrammes, reçoit 2 cc., soit, 0,00015 par kilogramme. Éternûments, grattements énergiques, se roule par terre.

Ces trois expériences prouvent donc que la thalassine est active au moins à la dose d'un dixième de milligramme par kilogramme. Si la substance que j'ai injectée est pure, c'est là sa réelle activité; mais si, comme j'ai quelque lieu de le croire, c'est une substance encore impure, et que le produit injecté soit mélangé à des cristaux de leucine, il s'ensuit que son activité est bien plus grande encore.

Il s'agit maintenant de savoir, en supposant, bien entendu, que l'action pruritogène de la thalassine s'exerce à

0,0001 par kilogramme, combien peut se trouver de thalassine dans les tentacules des actinies.

Or les tentacules des actinies (tels qu'ils sont recueillis, c'est-à-dire avec une quantité d'eau de mer notable, adhérente à eux) contiennent, p. 100, $4^{gr},9$ de matières organiques, et $3^{gr},3$ de matières minérales. La macération aqueuse des actinies, dans laquelle se sont dissoutes toutes les parties solubles, est active, pour déterminer les démangeaisons, à la dose $0^{gr},05$ d'actinies par kilogramme de chien, ce qui représente en matières organiques $0^{gr},0025$. Nous en conclurons que 0.025 de la matière organique des actinies contiennent environ 0.0001 de thalassine; autrement dit que la proportion de thalassine dans les tentacules d'actinies, est de 4 pour 100 grammes de matières solides, et par conséquent de 0.196, pour 100 grammes d'actinies, soit en chiffres ronds de 0.2 p. 100. Mais c'est là évidemment un chiffre très hypothétique.

Quoique la thalassine soit pruritante à très faible dose, on peut en injecter des doses plus considérables sans déterminer la mort, ainsi que le démontre l'observation suivante.

D) *Chapelaine*, petite chienne, à poil ras, de 5 kilogrammes reçoit 24 cc. de la solution de thalassine cristallisée à 2 p. 100, soit $0^{gr},01$ par kilogramme. Au bout de dix minutes, les démangeaisons deviennent intenses. La peau de l'abdomen rougit. L'animal se roule par terre sans interruption, pendant dix minutes, en reniflant et en éternuant. Les conjonctives rougissent d'une manière intense. Une heure après, vomissements abondants, épuisement. L'animal est étendu sur le flanc, en apparence assez malade : toutefois il survit.

Ainsi une dose cent fois plus forte que la dose pruritante n'a pas été mortelle.

Toutefois dans certains cas bien déterminés la thalassine peut produire la mort par action directe sur le cœur. Mais

j'ai quelque scrupule à affirmer que c'est bien réellement la thalassine et non un autre poison qui s'y trouve joint; car il ne s'agit plus dans ce cas de thalassine cristallisée, mais de préparations plus imparfaites, en tout cas d'une *substance soluble dans l'alcool à 95°, soluble dans l'eau, en toutes proportions, précipitant par l'alcool absolu, et n'étant pas détruite par l'ébullition.*

Voici comment elle a été préparée. Le liquide hydro-alcoolique (30 p. 100 d'alcool) où ont macéré les actinies est filtré; et l'alcool évaporé, ainsi que l'eau, il reste 300 grammes d'un produit solide qui est épuisé par de l'alcool à 95°. On fait alors une dissolution alcoolique telle que 1 cc. répond à $0^{gr}.33$ de l'extrait solide primitif.

E) *Batambois*, chien épagneul de $14^{kgr},200$. Injection de 40 cc. représentant 0.95 par kilogramme du prod. solide.

Une minute après l'injection, arrêt du cœur. Il n'y a pas de caillot dans le cœur. Le sang se coagule bien; les ventricules sont arrêtés; les oreillettes se contractent.

F) *Éponine*, chienne braque de $13^{kgr},500$. Injection de 25 cc. soit par kilogramme 0.61 du produit solide. Les démangeaisons sont survenues à la dose de 5 cc. (soit 0,12 par kilogramme). Après la dose de 0.61, rougeur intense des lèvres, de la gueule et des conjonctives. Le prurit est très intense. Puis brusquement l'animal meurt, deux minutes trente secondes après l'injection, par arrêt subit du cœur. A l'autopsie on voit les intestins très fortement déjà congestionnés. Il n'y a pas de caillot dans le cœur, mais des diffusions sous-endocardiques.

On a fait le dosage d'azote dans ce produit alcoolique, et il a été trouvé que la proportion d'azote était pour 100 de 0.128. En admettant, comme les analyses précédentes nous l'ont montré, que la thalassine contient exactement 10 p. 100 d'azote, cela fait une solution de thalassine à $1^{gr},28$ p. 100. Par conséquent *Batambois* a reçu pour $14^{kgr},200$: $0^{gr},512$ de

thalassine, soit 0.035 par kilogramme et *Éponine* 0.023 par kilogramme.

Il semble que ce soit là à peu près la dose toxique minimale; car *Roxanio* a reçu de la même solution 1 cc. par kilogramme. Il a eu des éternûments et du prurit, mais n'est pas mort : de même *Pyrrhus* a reçu cette même dose, et n'est pas mort. Cette dose répond à environ 0,013 de thalassine par kilogramme.

On peut prouver que cette substance n'est pas détruite par l'ébullition.

Phébus, de 7 kilogrammes, reçoit 1^{cc},18 par kilogramme de cette même solution chauffée pendant six minutes à 100. Après éternûments, rougeur intense de la conjonctive et de la muqueuse buccale, il meurt par arrêt du cœur soudain, comme *Éponine* et *Batambois*. (Soit 0,015 par kilogramme). *Frollo* reçoit 0,0256 de thalassine par kilogramme, chauffée six minutes à 100°, et il meurt par arrêt du cœur.

Dans une autre expérience, un chien, *Saint-Vallier*, a reçu une injection de 1 cc. seulement de cette même solution chauffée pendant 4 minutes à 120°. Dès le début il présente les phénomènes ordinaires (prurit et diarrhée); et il meurt dans la nuit, après avoir reçu 110 cc. (chien de 6^{kgr},50).

Voici quelques expériences pour établir que cette substance (qui produit le prurit et à dose forte l'arrêt du cœur) peut être précipitée par l'acide phosphotungstique, quoique, lorsqu'elle est parfaitement pure, elle ne précipite pas, ainsi que nous l'avons dit, par l'acide phosphotungstique.

Le liquide soluble dans l'alcool à 30° est évaporé; et le résidu est repris par l'eau, après avoir été traité par l'alcool à 95°. La partie soluble dans l'eau est précipitée par l'acide phosphotungstique, qui donne un abondant précipité. Ce précipité, après avoir été lavé, est broyé au mortier avec de la baryte, et mis à filtrer. Le liquide qui filtre ne contient plus d'acide phosphotungstique, mais de la baryte, dont on

se débarrasse par un courant de CO^2. (L'analyse de ce liquide a donné 0,38 p. 100 de matière organique.)

Ce liquide est injecté à *Matalobos*, qui reçoit 65 cc. Après injection de 25 cc., démangeaisons, éternûments violents, diarrhée. On injecte encore 40 cc.; l'animal meurt par arrêt du cœur.

Cinq autres chiens sont tués par injection de ce même liquide, et toujours avec les mêmes symptômes : au début diarrhée, éternûments répétés, prurit intense; plus tard, à doses plus fortes, état misérable, immobilité, respiration laborieuse, et subitement mort par arrêt immédiat du cœur.

Voici d'ailleurs, évaluées en azote, les quantités de thalassine (impure) injectées à divers chiens :

	Dose mortelle en poids d'azote (par kil. d'animal). gr.	
Zacharie	0,009	Mort.
Boulatruelle	0,0063	—
Batambois	0,00358	—
Jaunet	0,0038	—
Bajazet	0,00256	—
Myriel	0,0027	—
Éponine	0,00225	—

Ont survécu :

Grantaire	0,0018
Gennaro	0,0018
Roxanio	0,00128
Montparnasse	0,00128
Clytemnestre	0,0009

J'ai cherché à voir ce que devenait la pression artérielle, et j'ai pu constater que, dès le début, avec des doses même très faibles, elle s'abaisse énormément. Dans un cas, avec 2 cc. seulement de la solution normale, elle tombe à 5 centimètres de Hg. L'injection préalable d'atropine ne modifie pas cet effet; ce n'est donc pas par une action sur le cœur que la pression s'abaisse.

Toutes ces expériences peuvent être faites sur le lapin

par injection veineuse. Mais les effets de prurit sont à peine sensibles. Le lapin qui a reçu une injection de thalassine secoue ses oreilles et se gratte le museau et la tête avec les pattes, comme s'il avait un corps étranger dans les fosses nasales. Toutefois l'expérience est loin d'être aussi saisissante que sur le chien.

Pour ce qui est de l'arrêt du cœur, comme il fallait s'y attendre par suite de la moindre résistance du cœur du chien, il faut des doses cinq fois plus fortes (par kilogramme) pour arrêter le cœur du lapin que pour arrêter le cœur du chien.

En définitive, toutes ces expériences sont concordantes pour établir que la thalassine est une substance bien définie par ses propriétés physiologiques ; encore que ses fonctions chimiques soient assez incertaines. Retenons seulement ceci c'est qu'elle agit à dose faible (0.0001 par kilogramme) pour provoquer du prurit, de l'éternûment et de l'érythème et qu'à dose forte (environ $0^{gr},02$ par kilogramme) elle amène la mort par arrêt du cœur.

Nous allons rapidement décrire quelques effets analogues obtenus avec d'autres organismes que l'actinie ordinaire (*Anemone sulcata*).

Avec l'*Anthea Cereus*, autre actinie, assez commune, les effets sont identiques. *Charon* (de 18 kilogrammes) reçoit du liquide de l'extrait alcoolique de l'*Anthea Cereus*. L'alcool est évaporé. Le produit, redissous dans l'eau, est filtré sur papier : on prend le magma qui est sur le filtre, et on le redissout dans de l'eau légèrement acidifiée. On filtre, et on précipite par un peu de carbonate de soude. Le précipité, très riche en matières minérales (sels de chaux), qui entraînent la thalassine, est redissous dans de l'eau chargée d'acide acétique, puis filtré. L'effet de prurit est éclatant, et certainement un des plus nets qui aient été obtenus.

Avec le liquide des kystes hydatiques les résultats sont très probants aussi.

A) On extrait environ 2500 grammes de liquide du kyste hydatique d'un bœuf (poumon). Ce liquide est évaporé au bain-marie jusqu'à être ramené à environ 250 cc. Alors on le précipite par son demi volume d'alcool, et on filtre. Le liquide filtré est évaporé, puis repris par l'eau, à volume égal. On injecte 5 centimètres de ce liquide à une chienne de 9 kilogrammes. Les phénomènes sont très marqués. Il y a des grattements, des démangeaisons, de l'éternuement. Mais l'injection d'une dose double n'en augmente pas l'effet.

B) Le liquide des kystes hydatiques d'un mouton est traité de la même manière. Évaporation, reprise par l'alcool dilué, etc. Après injection de 60 cc. à un chien de 19 kilogrammes, il y a des phénomènes tout à fait nets; l'animal s'ébroue, se gratte, se secoue avec force, éternue. Mais les symptômes sont fugaces.

C) Le liquide d'un kyste hydatique d'homme (foie) est mélangé à de l'alcool (son volume), puis porté à l'ébullition, filtré, puis évaporé, et finalement repris par l'eau. Il en est injecté 5 cc. à *Kysta* (chienne de 6^{kgr},500). Aussitôt phénomènes d'excitation intense. Elle court le nez par terre; démangeaisons vives partout, surtout au museau, éternue, se fait gratter par les personnes présentes. (Il est à noter qu'elle meurt quelques jours après, encore que les symptômes, tout de suite après l'injection, n'aient pas semblé être bien graves.)

Ni les vélelles, ni les méduses ne nous ont donné des résultats nets; et cela ne laisse pas que d'être assez surprenant : car les vélelles sont, au point de vue zoologique, assez voisines des actinies; et d'autre part les méduses, (au moins certaines méduses) ont des propriétés urticantes évidentes. Mais l'occasion m'a manqué jusqu'ici d'expérimenter avec des méduses franchement urticantes.

Des algues traitées de la même manière (par l'alcool dilué) n'ont donné aucun résultat.

En revanche, avec les crevettes, les moules, les écrevisses, les homards, j'ai observé des actions pruritantes énergiques.

Je vais rapidement énumérer quelques faits à cet égard.

A) *Moules* (*Mytilus edulis*). — Les moules détachées de leur coquille sont broyées avec de l'eau et du sable. On mélange le magma avec un volume égal d'alcool à 95°. On porte à l'ébullition et on filtre. Le liquide filtré est évaporé, et le résidu, bien moins abondant que lorsque le même traitement est appliqué aux actinies, est redissous dans de l'eau additionnée de carbonate de soude. Il reste une partie insoluble dans le carbonate de soude, qui est traitée par l'acide acétique dilué, et injectée à un chien (de 16 kil). Éternûments, démangeaisons très marquées.

A un autre chien plus petit, l'injection produit des démangeaisons frénétiques.

Sur d'autres chiens l'expérience a prouvé que la dose pruritante de moules répondait à environ $0^{gr}.25$ de moules par kil. de chien.

La précipitation par l'alcool du liquide mytilique obtenu par broiement des moules avec l'eau, donne un précipité qui entraîne de la thalassine.

On injecte à *Lupa*, chienne de 9 k.8; un centimètre cube d'une solution répondant à 10 gr. de moules. La dose de matière organique est minuscule; car ce produit est constitué presque uniquement par du carbonate de chaux, par suite du traitement successif par la chaux et le carbonate de soude. Avec cette dose minuscule, les démangeaisons sont éclatantes. La quantité de matière organique est certainement inférieure à $0^{gr}.00005$.

B) *Huîtres* (*Ostrea edulis*). — Le liquide obtenu par le broyage des huîtres avec l'eau et l'alcool à l'ébullition est traité par de la baryte. Le liquide filtre assez limpide. On se débarrasse de l'excès de baryte par du sulfate de soude, et on injecte le liquide filtré, à la dose de 1cc (par kil.) re-

présentant à peu près 3 gr. d'*Ostrea*. Les effets pruritants sont nets, mais fugaces.

C) *Crevettes* (*Crangon*). — Les crevettes ont été préparées de la même manière que ci-dessus; broyées avec de l'eau et de l'alcool, à volumes égaux, à l'ébullition. Le liquide est filtré et évaporé, et le produit est repris par l'eau; puis précipité par trois volumes d'alcool à 95°. Le soluté alcoolique a une action pruritante énergique.

En précipitant ce soluté par l'acide phosphotungstique, on obtient un précipité qui, traité par la baryte, donne un liquide facilement filtrable. Ce liquide, débarrassé de la baryte par le carbonate de soude, est extrêmement actif. Il produit des démangeaisons frénétiques, de l'éternùment, et de l'érythème, gonflement avec pustules de la peau du ventre, sinon chez tous les chiens, au moins chez quelques chiens.

D) *Homards et Écrevisses*. — Mêmes procédés de préparation. Les effets pruritants sont faibles. Toutefois ils ne sont pas contestables.

J'ai cherché à voir si, en traitant à part la partie musculaire et la partie minérale des écrevisses, les résultats seraient différents; or il m'a paru que les différences étaient minimes.

Autres expériences. — Je n'ai pas étudié méthodiquement l'action pruritante de beaucoup d'autres tissus organiques. Mon ami A. Perret poursuit en ce moment cette étude sur quelques végétaux, et il paraît bien qu'il y a là quelques faits intéressants.

J'ai étudié l'action d'une infusion du tissu musculaire en injection intraveineuse; mais il ne m'a pas semblé qu'il y avait là des substances pruritogènes.

La bile (de bœuf) traitée par l'alcool à 30 p. 100, à l'ébullition, évaporée et reprise par l'alcool à 95°, puis par l'eau, a une action très faible, même douteuse; et cependant les cliniciens ont remarqué qu'il y a souvent du pru-

rit dans l'ictère. Mais, n'ayant fait que deux expériences sur ce point, je ne peux me prononcer d'une manière ferme.

Le sérum du sang (de chien), traité par l'alcool à 30 p. 100 à l'ébullition, puis repris par l'alcool à 95°, est souvent très pruritant. Dans certains cas il suffit d'une dose relativement faible, répondant à environ 2 cc. de sérum par kil. pour amener démangeaisons, érythème, et éternûment. Mais le résultat n'a pas été constant, et j'ignore dans quelles conditions le sérum est ou n'est pas prurilogène. On sait que l'urticaire avec prurit (que j'ai signalée pour la première fois à la suite des injections de sérum à l'homme, *Bull. de la Soc. de Biologie, 1891, 17 janvier, p. 33*) se produit assez souvent après injection de sérum, et dans des conditions qui n'ont jamais pu être encore bien déterminées. Il est certain que c'est à la présence, sinon de la thalassine même, au moins d'une substance très voisine, que sont dus ces effets.

Nous devons donc considérer la thalassine comme une substance extrêmement répandue. Il serait très important de pouvoir la préparer en quantité appréciable à l'état de pureté. Mais cette préparation comporte des difficultés considérables. D'abord, par suite de sa grande activité physiologique, les quantités pondérales que contiennent les tissus ou les humeurs sont sans doute très faibles; ensuite elle n'a que des propriétés chimiques négatives, pour ainsi dire, n'ayant pas de réaction colorante, et étant soluble dans l'eau et l'alcool presque en toutes proportions. Enfin elle adhère énergiquement à tous les précipités qui se forment, de sorte que, lorsqu'on veut la purifier par des précipitations successives, on finit par ne plus rien obtenir.

III. — ACTION ANTITOXIQUE.

L'action antitoxique consiste en ceci qu'une injection préalable de thalassine rend les animaux moins sensibles à une dose de poison qui normalement devrait les tuer.

Le poison contre lequel la thalassine est antitoxique est une substance qui se trouve dans les tentacules mêmes des actinies.

En effet, j'ai pu extraire des tentacules actiniens une substance albuminoïde qui a la propriété de précipiter par l'alcool (trois volumes d'alcool à 96°) et de se redissoudre dans l'eau. On peut par une série de précipitations et de dissolutions successives, obtenir ainsi un corps physiologiquement très actif, et qui tue les chiens (en injection intra-veineuse) à la dose d'environ $0^{gr},0045$ par kilogramme d'animal. Les effets de cette substance sont caractéristiques ; ce sont des vomissements, une diarrhée profuse, parfois sanguinolente, une congestion intense, hémorragique, de toute la muqueuse digestive (estomac et intestin), et une mort assez rapide (de 76 à 24 heures) dans la prostration et le coma[1].

J'ai même pu établir que cette congestine avait une action que j'ai appelée *anaphylactique* (c'est-à-dire le contraire de la prophylaxie) en ce sens que les chiens préalablement injectés, même deux ou trois mois auparavant, acquièrent une sensibilité extrême à l'action toxique : car ils meurent presque immédiatement après injection d'une dose trois à quatre fois plus faible que la dose normalement mortelle. Mais je ne m'occuperai dans ce court résumé que de l'effet protecteur, antitoxique, qu'exerce la thalassine.

A) Pour bien établir cette action, je mentionnerai d'abord

1. Voir plus loin les mémoires sur l'anaphylaxie (p. 408 et suiv.).

les chiffres relatifs à la dose minimum mortelle de congestine.

Congestine non chauffée et chiens normaux.

Nom des chiens.	Poids en grammes (par kil. d'animal) de matière organique (congestine).	Observations.
Cyrano.	0,0175	Mort en quelques heures.
Scarron.	0,013	—
Charles V.	0,012	—
Regnard.	0,008	—
Charles VI.	0,006	—
Rabutine.	0,0047	Mort en deux jours.
Pépin.	0,0046	Survit.
Agnès.	0,0046	Mort le 18e jour.
Gensonné.	0,0043	— 4e —
Barras.	0,0043	— 2e —
Rolandie.	0,0043	Survit.
Mavoisel.	0,0042	—
Judith.	0,0042	—
Méridora	0,0035	—
Bachaumont. . . .	0,0025	Mort.
Rambouillet. . . .	0,0020	—
Colbert.	0,0020	Survit.
Mazarin.	0,0020	—
Tremblay.	0,0015	Mort le 8e jour.
Lavallière.	0,0015	Survit.
Catinat.	0,0014	—
Condé.	0,0012	—
Maintenon.	0,0010	Mort.
Nonotte.	0,0010	Survit.
Turenne.	0,0009	—
Mansard.	0,0008	—
Saint-Simon. . . .	0,0005	—

Il résulte de ces chiffres que la dose toxique oscille entre $0^{gr},0015$ et $0^{gr},0045$. Cette différence tient moins aux différences individuelles dans la réaction des divers chiens (différences qui sont réelles) qu'à des modes différents de préparation de la congestine, qui n'est certainement pas identique à elle-même, dans les divers spécimens que j'ai employés, malgré tous mes efforts pour obtenir un produit homogène.

Retenons seulement ceci, c'est qu'à des doses supérieures à 0gr.0046 par kilogramme, tous les animaux injectés sont morts; et qu'entre 0gr,0015 et 0gr,0045 la mortalité sur XIV chiens a été de VI, soit 42 p. 100.

Il faut comparer cette toxicité chez les chiens normaux, à la toxicité sur des chiens ayant reçu antérieurement une injection de thalassine.

B) Chiens ayant reçu préalablement de la thalassine.

Nom des chiens.	Poids en grammes (par kil. d'animal) de matière organique (congestine).	Observations.
Bossuet.	0,0162	Mort.
La Rochefoucaulde. . .	0,0135	—
Gringorrine.	0,0130	—
Massillonne.	0,0125	Survit.
Voltaire	0,0100	—
Jodelle.	0,0100	—
Mirabeau.	0,0082	—
Nicole.	0,0060	Mort.
Louis le Hutin.	0,0060	Survit.
Aylus.	0,0060	—
Chicot.	0,0060	—
Clotaire.	0,0054	—
Agrippa.	0,0050	Mort.
Amyot	0,0050	Survit.
Chapelaine	0,0050	—
Diderot.	0.0050	—
Pharmare.	0,0046	—
Valois.	0,0035	—
La Bruyère.	0,0030	—
Vaubonne.	0,0030	—
—	0,0025	—
Crébillon.	0,0025	—
Saint-Évremond. . . .	0,0025	—
Montaigne.	0,0025	—
Carlin.	0,0022	—
Bourdaloue.	0,0023	—
Boileau.	0,0018	—
Segrais.	0,0018	Mort.
Quinault	0,0015	Survit.

Il est à noter que les chiens *Nicole* et *Agrippa*, qui sont

morts, ne peuvent être comptés dans cette statistique, car ils avaient reçu, comme injection préalable, non seulement de la thalassine prophylactique, mais encore de la congestine anaphylactique, de sorte que les effets des deux poisons antagonistes se sont fait en quelque sorte compensation. De même, le chien *Segrais* est mort le 4e jour; mais ce fut moins l'effet de l'injection même que par suite de la maladie des jeunes chiens dont il était atteint au moment où il a reçu la seconde injection.

Donc, en éliminant ces trois chiens, et en comparant ce tableau B au tableau A, on voit que la mortalité est bien différente; puisque XII chiens ont survécu, sur XII chiens injectés qui avaient reçu une dose supérieure à $0^{gr},0046$, et que sur XII chiens ayant reçu des doses variant entre $0^{gr},0015$ et $0^{gr}.0046$, il n'en est pas mort un seul, alors que, chez les chiens normaux, la mortalité est de 42 p. 100.

S'il s'était agi de chiens normaux, la mortalité sur 24, au lieu d'être de 0, eût été de 17.

Il semble donc que la preuve est rigoureusement établie que la thalassine agit comme antitoxique de la congestine.

J'ai fait un petit nombre d'expériences avec la congestine chauffée à 105°. La toxicité de cette substance a notablement diminué; mais elle n'a pas cependant disparu tout à fait encore.

Louis XIV.	0,016	Mort.
Couthoma.	0,016	Survit.
Bernavia.	0,013	—

On peut donc admettre qu'elle est toxique à une dose voisine de $0^{gr},016$.

Or deux chiens ayant reçu antérieurement de la thalassine ont reçu en congestine l'un et l'autre $0^{gr},022$, et ils ont survécu l'un et l'autre.

CONCLUSIONS

En terminant, je dois en quelque sorte m'excuser de ne pouvoir donner ici qu'une sorte d'ébauche, car, vraiment, je me rends compte, beaucoup mieux que mes lecteurs, de la défectuosité de ces expériences. On m'accordera peut-être quelque indulgence en reconnaissant qu'il s'agit là d'une voie tout à fait nouvelle.

De fait, il est établi qu'il existe un poison, la thalassine, substance soluble dans l'alcool à 95°, et non détruite par la chaleur, extrêmement répandue parmi les animaux marins, qui a certaines propriétés caractéristiques, notamment, à la dose d'un dixième de milligramme par kilogramme, de provoquer des démangeaisons, du prurit, de l'éternuement, et une congestion cutanée, buccale et conjonctivale. Cette thalassine à dose forte arrête le cœur.

Elle a encore une propriété caractéristique, c'est d'être une antitoxine pour le poison qui, dans les tentacules des actinies, lui est juxtaposé. De sorte que le virus des actinies est composé de deux éléments : la *congestine* qui, par une injection préalable, rend l'animal plus sensible à son action même : ce que j'appelle l'*anaphylaxie*, et la *thalassine* qui, par une injection préalable, rend l'animal moins sensible à l'action de la congestine : c'est la *prophylaxie*.

La thalassine congestionne la peau ; la congestine congestionne les viscères.

L'extrême facilité avec laquelle on peut se procurer de grandes quantités d'actinies engagera peut-être quelque expérimentateur à poursuivre ces recherches ; car je ne pense pas qu'il soit possible de se procurer autrement une aussi grande quantité de ces substances encore énigmatiques qu'on appelle les *Venins*.

X

DE L'ANAPHYLAXIE

1° ANAPHYLAXIE PAR LA MYTILO-CONGESTINE

Par M. Charles Richet.

I. — APERÇU HISTORIQUE

J'ai appelé *anaphylaxie* (contraire de la protection) la propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter, au lieu de diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action[1].

1. P. Portier et Ch. Richet, De l'action anaphylactique de certains venins, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1902, 170-172, et *Trav. du lab. de Physiologie*. V, 1902, 506-509. — Ch. Richet, De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. *Arch. di Fisiologia*, I, 1904, 129-142. — Notizen über Thalassin. *A. g. P.*, 1905, CVIII, 369-388. — Des poisons contenus dans les tentacules des actinies, congestine et thalassine, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1903, 246-248. — Anaphylaxie par la mytilo-congestine, *Ibid.*, 1907, (1), 358-360. — Mesure de l'anaphylaxie par la dose émétisante, *Ibid.*, 1907, (1), 643-645. — Des effets prophylactiques de la thalassine et anaphylactiques de la congestine dans le virus des actinies, *Ibid.*, 1904, 302. — De l'action de la congestine sur le lapin et de ses effets anaphylactiques, *Ibid.*, 1905, (1), 109-112. — De l'anaphylaxie après injection de congestine chez le chien. *Ibid.*, (1), 112-115. — Anaphylaxie après injections d'apomorphine *Ibid.*, 1905, (1), 955-957.

Bien entendu, je ne fais pas allusion ici à la sensibilité des animaux tuberculeux à la tuberculine, découverte il y a longtemps, et bien étudiée ; car alors le phénomène se complique de l'évolution microbienne : je ne parle que de l'anaphylaxie simple, c'est-à-dire d'un poison soluble intoxiquant gravement un organisme dans lequel ce poison soluble avait déjà été injecté. Je crois bien qu'en réalité les phénomènes observés sur les animaux tuberculeux après injection de tuberculine relèvent de l'anaphylaxie. Mais on ne les a guère encore, même aujourd'hui, envisagés à ce point de vue.

Il faut aussi laisser de côté les faits d'*accumulation*, signalés par les médecins, après l'emploi de la digitale ou de l'arsenic. Car l'explication est probablement, sinon certainement, différente de l'explication de l'anaphylaxie par les toxalbumines. Cependant, en 1894, un physiologiste italien, Aducco, a observé qu'à 2 ou 3 jours, ou même 4 jours de distance, la cocaïne, injectée à des chiens, trouve un animal de plus en plus sensible[1]. Aducco ne peut décider avec certitude s'il s'agit d'une action cumulative ou d'une sensibilité plus grande de l'organisme, quoiqu'il penche vers cette hypothèse. En réalité les expériences d'Aducco se comprennent fort bien, en admettant que toute la cocaïne, au bout de 3 ou 4 jours, n'est pas complètement éliminée. D'ailleurs la plus grande sensibilité observée par Aducco ne porte que sur la facilité plus grande avec laquelle se fait, pour une même dose de cocaïne, l'ascension thermique due aux contractions musculaires tétaniques de l'animal.

D'ailleurs, j'ai fait sur la cocaïne et l'apomorphine quelques expériences qu'on trouvera à la fin de ce volume.

Antérieurement à mes recherches on ne peut signaler que quelques observations éparses.

1. Action plus intense de la cocaïne quand on en répète l'administration à court intervalle. *Arch. ital. de Biol.*, 1894, XX, 32-43.

KNORR[1], injectant de la toxine tétanique à des cobayes, a dû renoncer à les immuniser par des injections répétées; car ils deviennent *quelquefois* plus sensibles, au lieu d'acquérir l'immunité.

Moi-même, sans comprendre le moins du monde le sens de l'expérience, j'ai vu en 1898 que des chiens recevant du sérum d'anguille supportaient mal cette injection et finissaient par dépérir[2].

Plus tard BEHRING et KITASHIMA, reprenant les expériences de KNORR, ont observé que certains cobayes étaient d'une sensibilité croissante aux injections de toxine tétanique. Mais ils ont vu là quelque chose de tout à fait particulier à l'organisme du cobaye[3].

En réalité le phénomène avait été à peine soupçonné avant mes expériences de 1902.

Depuis cette époque de nombreuses recherches confirmatives ont été faites.

ARTHUS, à l'Institut Pasteur de Lille, a eu l'ingénieuse idée que CALMETTE (comm. orale) lui a suggérée, d'appliquer à l'étude du sérum de cheval les faits de toxicologie générale que j'avais établis pour les poison des actinies[4], et il a trouvé que les secondes injections provoquent des accidents locaux rapides que ne provoque jamais la première injection. Dans le laboratoire d'ARTHUS, à Marseille, D. BRUN a fait sur le même sujet de nombreuses et décisives expériences, consignées dans sa thèse inaugurale[5].

1. *Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmögligkeit des Tetanus*, Marburg, 1895, 18.

2. CH. RICHET et HÉRICOURT. Effets lointains des injections de sérum d'anguille, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 29 janvier 1898, 137.

3. *Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berl. klin. Woch.*, 1901, 157-163.

4. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1903, 817-821. ARTHUS et BRETON. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *Ibid.* 1903, 1478.

5. Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. Thèse de Montpellier, 1905. Voir aussi : R. LÉPINE, sur l'anaphylaxie. *Sem. Médic.* 1er mars 1905.

Éclairés par les expériences des physiologistes, les médecins ont à leur tour repris la question. Même, presque en même temps qu'Arthus, quelques jours après, Pirquet et Schick[1] montraient que les enfants auxquels on injecte du sérum antidiphtérique, témoignent d'une sensibilité croissante. Marfan[2] a discuté avec soin, en la contestant d'abord, puis en l'acceptant, cette anaphylaxie des enfants après les premières injections de sérum. Tuffier, tout récemment[3], l'a observée après les premières injections de sérum antitétanique.

Batteli a étudié l'anaphylaxie par une méthode différente[4]. Il a montré que l'extrait des globules de chien, qui est inoffensif pour les lapins normaux, devient toxique pour les lapins ayant reçu antérieurement des injections intrapéritonéales de globules.

Des physiologistes américains, Rosenau et Anderson[5], ont étudié la sensibilité du cobaye (ayant reçu des mélanges de toxine et d'antitoxine diphtérique) à l'injection de sérum de cheval. Theobald Smith avait montré que les cobayes deviennent très sensibles à l'injection de sérum de cheval, quand ils ont reçu, 10 ou 12 jours auparavant, des injections d'épreuve de sérum de cheval antidiphtérique[6], Rosenau et Anderson ont repris cette étude, en même temps que Otto, et ont prouvé que les cobayes meurent toujours après injection seconde de sérum de cheval, même à dose très faible. A. Besredka et E. Steinhardt[7] ont étudié la même

1. Die Serumkrankheit, 1 vol. in-8, *Wien*, 1905. — Zur Frage des Aggressins. *Wien. klin. Woch.*, 1905, 431-434.

2. *Leçons sur la diphtérie*, Paris, 1906.

3. *Bull. de la Soc. de chir.* et *Presse médicale*, 1907, 336, 22 mai 1907.

4. L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1905, (1), 450-452.

5. A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Bull. of Hygien. Laborat.*, avril 1906, XXIX, Washington.

6. Voy. Otto, *Lenthold Gedenksschrift*, 1906.

7. De l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval, *Ann. de l'Institut Pasteur*, XXI, 117-127, et Du mécanisme de l'anti-anaphylaxie. *Ibid.*, avril 1907.

question, et ils ont pu découvrir un fait nouveau des plus intéressants, à savoir qu'il y a des substances anti-anaphylactiques, soit le sérum même de cheval injecté dans le cerveau, pendant la période qui précède l'anaphylaxie. Il y a là un problème très difficile à résoudre; et la question des anti-anaphylactisants, ouverte par Besredka et Steinhardt, sera évidemment féconde en conséquences[1].

Mais, dans le mémoire qui va suivre, je ne me suis pas proposé d'étudier le phénomène de l'anaphylaxie à tous les points de vue qu'il comporte. J'ai seulement voulu étudier le mécanisme physiologique de l'anaphylaxie, après injection d'une substance toxique homogène[2].

II. — Préparation et propriétés de la mytilo-congestine.

J'avais constaté que le liquide extrait du corps des moules (*Mytilus edulis*) contenait une substance spéciale désignée par moi sous le nom de *thalassine*, et qui se trouve en grande quantité dans les tentacules des actinies. Je ne décrirai pas ici les propriétés de la thalassine. Qu'il me suffise de dire que c'est un corps azoté (10 p. 100 d'azote), cristallisable, soluble dans l'alcool, ne se détruisant pas par la chaleur, et ayant la curieuse propriété de déterminer, après injection intra-veineuse, un prurit généralisé, et parfois des érythèmes sur la peau, et des papules sur les muqueuses.

En même temps que la thalassine, les actinies contiennent un autre poison que j'ai appelé *congestine*, pour rap-

1. Voy. aussi Nicolle, Sur le phénomène d'Arthus, *Ann. de l'Institut Pasteur*, avril 1908.

2. Les expériences dont je vais donner ici la relation ont été toutes faites avec la mytilo-congestine, dont je décris la préparation et les propriétés. Antérieurement mes expériences avaient porté sur l'actino-congestine, extraite des tentacules des actinies.

— Les chiffres de dose toxique sont tous exprimés en centigrammes, et rapportés à 1 kilogramme d'animal.

peler sa propriété caractéristique, à savoir de déterminer la congestion intense, presque hémorrhagique, de l'estomac, de l'intestin et du péritoine, parfois aussi de la plèvre et de l'endocarde.

La congestine est insoluble dans l'alcool; mais, après précipitation par l'alcool, elle se redissout dans l'eau. Elle est détruite par l'ébullition. C'est une albumose.

Or le liquide qu'on peut extraire par expression du corps des moules possède, quoique à un moindre degré, les propriétés du liquide des actinies, aussi bien pour les phénomènes de prurit que pour les phénomènes de congestion. J'ai donc préparé une mytilo-congestine par les mêmes procédés que j'avais employés pour préparer l'actino-congestine.

25 kilos de moules bien fraîches, encore vivantes, sont broyées avec leur coquille; et la masse est additionnée de son volume d'eau distillée. On laisse reposer pendant une heure, et on décante; le liquide décanté est précipité par trois fois son volume d'alcool à 95° et on essore. La partie solide est alors mise à digérer avec trois ou quatre fois son volume d'eau distillée, et filtrée sur papier Chardin après addition de quelques gouttes de chloroforme, pour empêcher les fermentations. D'ailleurs on procède aussi rapidement que possible, et, au fur et à mesure que le liquide bien limpide filtre, on le fait tomber dans de l'alcool à 95°, ce qui détermine un précipité. Quand la filtration et la précipitation sont achevées, on laisse le précipité se déposer, et on décante. Le précipité est alors repris de nouveau par l'eau, filtré, et précipité par l'alcool. Ce dernier précipité, lavé à l'alcool, est mis sous la cloche à vide, en présence d'acide sulfurique. Au bout de quelques jours, il est tout à fait sec, et peut être réduit en poudre homogène. C'est la préparation que j'emploie et que j'appelle *congestine*. On peut, pour la purifier davantage, la redissoudre de nouveau dans l'eau, et de nouveau, après filtration, la précipiter par l'alcool.

C'est une poudre blanche, qui brunit un peu à l'air, qui se redissout en totalité dans l'eau, et ne contient que des traces de matière minérale. Elle précipite par l'acide nitrique, la chaleur et l'alcool.

Malgré trois précipitations successives par l'alcool, cette congestine retient encore de la thalassine, et souvent les chiens injectés ont présenté des phénomènes de prurit, comme après les injections de thalassine.

Injectée à des chiens normaux, la mytilo-congestine provoque les mêmes accidents que l'actino-congestine, c'est-à-dire, à dose modérée, vomissement, défécation, diarrhée. Cette diarrhée est parfois accompagnée de selles sanglantes, et d'un ténesme rectal très prolongé. L'animal se tient courbé en deux, comme s'il ressentait de violentes coliques. Souvent il est plongé dans un état de torpeur et d'abattement qui est au maximum une heure après l'injection, et qui généralement, 4 ou 5 heures après l'injection, a à peu près disparu.

Si la dose a été très forte, l'animal meurt, au bout de 2, 3, 4 ou 5 jours : à l'autopsie, on trouve une injection hémorrhagique intense de tout l'appareil intestinal. La muqueuse de l'intestin (et parfois aussi celle de l'estomac) est revêtue d'un enduit rouge jaunâtre, muqueux, épais. Quelquefois même l'intestin est rempli de sang liquide. Parfois aussi il y a du sang dans le péritoine, et une exsudation hémorrhagique dans les plèvres.

Il est bien évident que cette mytilo-congestine peut être considérée comme une substance relativement pure ; en effet elle est insoluble dans l'alcool à 50° ; et, reprise par l'eau, elle se redissout en totalité. Mais, d'autre part, il est possible que plusieurs substances aient cette double propriété, de sorte que je n'oserais dire que la mytilo-congestine est une espèce chimique définitivement caractérisée.

Le rendement est variable. Après quatre précipitations,

on peut avoir 25 grammes de mytilo-congestine, avec 25 kilogrammes de moules.

III. — DE LA DOSE ÉMÉTISANTE ET DE LA MESURE DE L'ANAPHYLAXIE PAR LA DOSE ÉMÉTISANTE.

Si l'on injecte de la mytilo-congestine en solution très diluée (3 gr. 3. par litre) dans la veine saphène d'un chien, on voit souvent le vomissement apparaître; et, pour peu que l'injection soit faite avec lenteur, on peut connaître avec assez d'exactitude quelle est la dose émétisante.

Le plus souvent le vomissement est précédé d'une période de nausée. L'animal fait des mouvements de déglutition, se lèche, paraît *préoccupé*, absolument comme les individus qui souffrent du mal de mer. Mais je ne prends pas ces indices précurseurs, quelque nets qu'ils soient, comme indices du vomissement : je ne prends que le vomissement lui-même, qui est en général violent, répété, douloureux et intense. Comme je n'expérimente que sur les animaux à jeun, il ne peut être question d'un vomissement alimentaire : ce sont des vomissements de mucosités gastriques et de bile.

Avec l'augmentation de la dose injectée, les vomissements n'augmentent pas. Au contraire, il semble qu'une période de calme succède à la période d'agitation : on peut même dire que le vomissement clôt la période d'agitation. Si la dose est plus forte encore, la période de calme devient une période de prostration, une sommolence demi-comateuse, dont l'animal ne se réveille que lorsqu'on l'excite.

Sur les chiens normaux, n'ayant jamais reçu d'injection intra-veineuse d'aucune sorte, la dose de mytilo-congestine provoquant le vomissement est extrêmement variable.

Voici un tableau qui résume mes expériences à ce sujet. La dose est exprimée en centigrammes par kilogramme d'animal.

Chiens n'ayant pas vomi :

	A la dose de :
Plutarque. . . .	0,5
Aristippe. . . .	0,6
Socrate.	2,1
Laerte	3,0
Criton	3,3
Cébès.	3,3
Lysimaque. . .	4,2
Phédon.	4,3
Hésiode.	6,5
Eurylas.	6,6
Hipparque.. . .	6,8
Pausanias. . . .	6,9

Chiens ayant vomi :

	A la dose de :
Hippias.	0,3
Aristide.. . . .	0,4
Hercule.	0,5
Hécate.	1,0
Hermès.	1,1
Solon.	1,4
Zénon	1,5
Aristophane. . .	1,6
Phidias.	2,2
Pénélope. . . .	3,0
Calchas.	5,6
Télamon	7,0
Tirésias.	7,0
Timon	8,6

Il ne faut pas être surpris de ces différences. Même avec d'autres poisons, avec un alcaloïde cristallisable et défini comme l'apomorphine, la dose émétisante est variable chez les divers chiens. J'ai montré en effet que certains chiens vomissent à la dose de 0,00018, tandis que d'autres ne vomissent pas à la dose de 0,0005[1].

Aussi la comparaison ne peut-elle être faite avec profit que sur les mêmes chiens.

1. Anaphylaxie par injections d'apomorphine, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 juin 1905, 955-957.

J'ai donc dû établir quelle a été, pour les différents chiens expérimentés, la dose émétisante, dans la période d'anaphylaxie, en la comparant avec la dose émétisante de la première injection.

	Jours d'intervalle.	Dose émétisante absolue de la seconde injection.	Si 100 a été la dose émétisante primitive, quelle fut la dose émétisante après anaphylaxie?
Pénélope. . . .	14	0,5	17
Calchas.	17	1,5	23
Hermès.	(?)	0,12	11
Aristophane. . .	26	0,65	50
Hercule.	32	0,25	50
			Moy. = 25

Ces cinq expériences, très simples, sont suffisantes pour établir *que la dose émétisante après anaphylaxie du* 14e *au* 32e *jour n'est que le quart de la dose émétisante primitive.*

Mais nous avons expérimenté sur d'autres chiens encore, dans des conditions assez diverses : 1° en mélangeant la mytilo-congestine à du sérum, lors de la première injection.

Chiens n'ayant pas vomi :

	A la dose de :
Antisthène	6,5
Harmodius.	6,9
Dioméda.	7,0
Ulysse	7,0

Chiens ayant vomi :

	A la dose de :
Chrysippe.	0,6
Apelle	0,6
Nicias.	0,7
Philippe	2,2

2° Chiens ayant reçu antérieurement d'autres injections (sérum, eau distillée, ou autres substances).

N'ayant pas vomi :

	A la dose de :
Lycaon.	3,0
Daphnis.	4,0
Marsyas.	4,5
Chloé.	5,0
Polybe.	5,0
Cratès..	5,3
Protée.	5,6
Miltiade.. . . .	5,6
Achille.	5,6
Antoine.	8,0

Ayant vomi :

	A la dose de :
Thrasybule. . .	0,4
Matho..	0,6
Ajax.	1,6
Thraséas. . . .	5,0
Orphée.	5,5
Pélée.	5,6

Lorsque ces divers chiens ont été anaphylactisés, il y a eu (pour ceux qui avaient vomi lors de la première injection) :

	Jours d'intervalle.	Dose émétisante absolue de la seconde injection.	Si 100 a été la dose émétisante primitive, quelle fut la dose après anaphylaxie ?
Nicias.	14	0,2	28
Ajax.	19	2,0	125
Philippe.	21	0,27	11
Pélée.	30	0,45	»
Apelle.	44	n'a pas v. à 4,0	»
Chrysippe. . . .	50	0,25	50

Mais nous devons faire entrer dans cette statistique les chiens n'ayant pas vomi lors de la première injection. Le calcul de la dose émétisante dans ce cas est assez arbitraire. Nous supposerons — ce qui est défavorable à notre hypothèse d'une action anaphylactique — que la dose donnée a été émétisante, alors qu'en réalité, comme elle ne l'a pas encore été, il faudrait majorer cette dose d'une quantité in-

connue, peut-être très considérable, pour atteindre la vraie dose émétisante. Nous restons donc, en supposant qu'alors il y a eu vomissement, bien-au-dessous du *minimum* de la dose émétisante primitive.

Cela dit, voici le tableau final qu'on peut donner.

	Jours d'intervalle.	Dose émétisante absolue de la seconde injection.	Si 100 a été la dose émétisante primitive, quelle fut la dose après anaphylaxie ?
Criton.	10	1,2	37
Pénélope.	14	0.5	17
Nicias.	14	0,2	28
Eurylas	14	1,0	15
Phédon	15	0,8	10
Achille.	17	2,6	46
Calchas	17	1,5	23
Cébès.	18	0,4	19
Protée.	19	0,65	11
Ajax.	19	2,00	125
Hermès	21	0,12	11
Philippe.	21	0,25	11
Miltiade.	21	0,12	2
Aristophane . . .	26	0,65	41
Pélée	30	0,45	8
Pausanias	32	n'a pas v. à 2,5	?
Hercule	32	0,25	50
Lysimaque. . . .	36	n'a pas v. à 6,2	?
Hésiode.	36	0,25	4
Ulysse.	43	n'a pas v. à 6	?
Antisthène. . . .	43	— à 4	?
Dioméda.	43	— à 5,5	?
Apelle.	44	— à 4	?
Cratès.	45	2,6	50
Chrysippe. . . .	50	0,25	50

L'étude de ces chiffres nous permet de séparer ces animaux en deux groupes, selon que l'anaphylaxie est étudiée dans les 30 premiers jours, ou plus tard du 30e au 50e jour.

Dans les 30 premiers jours, sur 15 chiens, il y en a 14 qui ont été plus sensibles à la seconde injection qu'à la pre-

mière. La seule exception est *Ajax*. Mais *Ajax* avait reçu, 4 jours avant l'injection de mytilo-congestine, une injection intra-veineuse d'eau distillée (10 c. c. par kil.), ce qui l'avait peut-être sensibilisé (?).

Mais, même en tenant compte de cette exception (qui est d'ailleurs insignifiante, puisque pour *Ajax* la première dose émétisante a été de 1.6, et la deuxième dose émétisante : 2.0), la moyenne est caractéristique. Soit la dose émétisante primitive moyenne = 100, la dose émétisante seconde (après anaphylaxie) a été de 28 ; et, si l'on élimine *Ajax* de la moyenne, de 20. Ce qui revient à dire ceci, qui est d'importance fondamentale :

Dans les 30 *premiers jours qui suivent l'injection de mytilo-congestine, les chiens vomissent après injection d'une dose qui n'est que le cinquième de la dose émétisante primitive.*

Mais, à partir du 30e jour, les effets ne sont plus les mêmes. Sur 10 chiens anaphylactisés, il y en a 6 qui n'ont pas vomi. L'un d'eux, *Apelle*, qui avait primitivement vomi à 0.6, n'a pas vomi à 4, 44 jours après la première injection. Au 36e jour il y eut encore un effet anaphylactique manifeste pour *Hésiode*, qui vomit à la faible dose de 0.25, soit à une dose 24 fois plus faible que la dose émétisante primitive.

On peut donc de là conclure que, vers le 50e jour, l'anaphylaxie a à peu près disparu, et qu'elle s'affaiblit à partir du 30e jour.

Mais, par l'étude seule de la dose émétisante, nous pouvons conclure quelque chose de plus : c'est qu'à la période d'anaphylaxie succède une période d'immunité (relative), ou, si l'on veut, de prophylaxie, de sorte que nous pouvons formuler cette proposition, dont l'importance n'échappera à personne, c'est que *l'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie*.

Pour le démontrer, nous avons trois expériences précises portant sur la dose émétisante. Il s'agit des trois

chiens *Socrate*, *Aristophane*, *Pénélope*, qui ont reçu trois doses successives de mytilo-congestine.

1° *Socrate* reçoit 2.1 le 18 janvier; puis 2.3 le 2 février; puis 3.0 le 13 février; et à aucune de ces 3 doses il ne vomit; le 16 mars, soit 58 jours après la première injection, il vomit à 5.6; et le 10 mai, soit 103 jours après la première injection, il vomit à 15.0; dose considérable qui a d'ailleurs déterminé la mort.

2° *Aristophane*, le 28 février, vomit à 1.6; au 26e jour, soit en pleine période d'anaphylaxie, il vomit à 0.65; et au 49e jour, le 4 avril, il ne vomit pas à 15.1. (On peut dire qu'il était alors prophylactisé.)

3° *Pénélope*, le 16 mars, vomit à 3; le 28 mars, au 12e jour, elle vomit à 0.5; le 29 avril, au 44e jour, elle ne vomit qu'à 9.0.

Par conséquent chez ces trois chiens, à la période d'anaphylaxie a succédé, vers le 44e, le 49e, le 103e jour, une période de prophylaxie.

IV. — DE LA DOSE TOXIQUE ET DE LA MESURE DE L'ANAPHYLAXIE PAR LA DOSE TOXIQUE.

La mytilo-congestine, lorsqu'elle est injectée dans les veines d'un chien, est toxique à dose relativement faible. J'ai étudié plus haut ses effets physiologiques; je n'insisterai ici que sur la dose toxique.

Tout d'abord il faut remarquer que, même à très forte dose, elle ne tue pas immédiatement des chiens non anaphylactisés.

Timon reçoit le 15 février 8.6. Il ne vomit pas d'abord; mais, 2 heures après l'injection, il a des vomissements abondants, et de la diarrhée. Le 18 février, il ne paraît pas très malade; il meurt dans la nuit du 19 au 20 février.

Aristide reçoit le 18 février 9.3. Aussitôt après l'injection, il ne paraît pas très malade; il court, joue et aboie joyeuse-

ment. Le lendemain, il n'est pas très malade. Pourtant il meurt le 20 février.

Ainsi des doses toxiques ne tuent qu'au bout de 24 ou 48 heures.

C'est cette dose toxique que nous allons déterminer. Pour cela, je donnerai ici la liste, encore qu'elle soit assez longue, de tous les chiens sur lesquels j'ai expérimenté. Bien entendu, j'éliminerai de cette liste tous chiens ayant reçu antérieurement d'autres injections, ou recevant, en même temps que la mytilo-congestine, du sérum ou d'autres substances.

Plutarque.	0,5	Survit.		
Aristippe.	0,6	—		
Hécate.	1,0	—		
Aristophane	1,6	—		
Hercule	2,0	—		
Socrate	2,1	—		
Phidias	2,2	—		
Hermès	3,0	—		
Laerte.	3,0	—		
Criton	3,3	—		
Cébès.	3,3	—		
Lysimaque.	4,2	—		
Phédon.	4,3	—		
Solon	5,3	—		
Calchas.	5,6	—		
Pénélope.	5,6	—		
Hésiode	6,5	—		
Hipparque.	6,8	—		
Pausanias.	6,9	—		
Télamon	7,0	—		
Tirésias.	7,0	—		
Zénon	7,0	Mort en	80	heures.
Timon.	8,6	—	108	—
Hippias.	9,0	—	108	—
Aristide.	9,3	—	48	—

Ainsi de ce tableau il résulte nettement que des doses inférieures à 7 ne tuent jamais, et que, même à 7, il y eut survie (2 fois sur 3), de sorte que l'on peut considérer la dose toxique comme voisine de 7.5 en chiffres ronds.

Cela posé, voyons quelle a été la dose toxique chez les chiens anaphylactisés.

	Jours d'intervalle.	1re dose.	2e dose.	Sort de l'animal.	1re + 2^e^ dose.
Criton. . .	10	2,8	5,1	Mort 6 heures.	7,9
Eurylas.. .	13	5,8	3,0	— 12 —	8,8
Socrate . .	13	2,1	2,3	Survit.	4,4
Pénélope. .	14	5,6	1,0	—	6,6
Phédon . .	15	4,3	1,6	Mort 12 heures.	5,9
Calchas . .	17	5,5	2,0	— 24 —	7,5
Phidias . .	21	2,2	0,7	Survit.	2,9
Hermès . .	21	3,0	5,6	Mort 12 heures.	8,6
Cébès . . .	23	3,3	1,0	— 12 —	4,3
Aristophane. .	26	1,6	1,4	Survit.	3,0
Pausanias..	33	6,9	2,5	—	9,4
Hercule . .	32	2,0	2,5	Mort 12 heures.	4,5
Lysimaque.	36	4,2	6,2	Survit.	10,4
Hésiode . .	36	6,5	6,5	Mort 12 heures.	13,0

1° Quoique nous ayons compté *Phidias* parmi les chiens survivants, il faut noter qu'après injection de la dose très faible de 0.7, il a été extrêmement malade, si bien que je croyais qu'il ne survivrait pas. L'injection est faite à 4 h. 15. Alors aussitôt il est sur le flanc. La respiration est dyspnéique et profonde. Il ne peut même pas relever la tête. Les yeux sont hagards. Il défèque et urine involontairement. Il y a abolition presque totale des réflexes, et il ne réagit pas quand on lui pince la patte. A 5 h. 45, il est dans le même état. On doit le porter dans sa niche. Le lendemain matin, il est un peu moins malade, et finalement il survit.

2° On ne peut attribuer la mort à une accumulation du poison; car, même en supposant qu'au bout de 15 à 30 jours il n'y ait pas eu une parcelle de la mytilo-congestine injectée qui ait été détruite ou éliminée, on trouve en additionnant les deux doses :

Phédon. . .	Mort au	15e jour	à	5,9
Cébès . . .	—	23^e^	—	4,3
Hercule. . .	—	32^e^	—	4,5

3° Ce qui frappe dans ces accidents d'anaphylaxie, c'est

leur soudaineté. Tout de suite le système nerveux est profondément atteint. Il y a anesthésie et akinésie. Le chien ne peut plus se tenir debout ; il titube, fléchit sur ses pattes, ayant l'attitude des animaux dont le cerveau a été lésé par une ablation des circonvolutions rolandiques.

4° Vers le 32e jour, les effets de l'anaphylaxie commencent à disparaître. *Pausanias*, au 32e jour, a survécu à une dose de 2.5, *Lysimaque*, au 36e jour, a survécu à la dose de 6.2.

On peut donc conclure de cette première série d'expériences que l'anaphylaxie commence à s'atténuer vers le 32e jour, mais qu'elle n'a pas encore complètement pris fin au 36e jour. En effet *Hésiode*, au 36e jour, est mort rapidement après injection de 6,5, dose qui n'est pas mortelle chez un animal normal.

Pour étudier les effets à longue distance de l'anaphylaxie, il convient d'ajouter encore quelques expériences qui établiront que la résistance de l'animal a été augmentée, si on l'éprouve plus de 40 jours après la première injection.

Socrate a reçu. . . .	2,1	le 18 janvier.
—	2,3	le 2 février.
—	3,0	le 13 —

Alors le 16 mars on lui donne 11.4, dose très forte, certainement mortelle chez un chien normal ; pourtant il n'est pas malade, ou à peine, et survit. Son poids n'a que peu varié.

	kilos.	
16 mars.	8,7	= 100
18 —	8,0	= 92
20 —	8,0	= 92
22 —	8,4	= 96
24 —	8,6	= 99
3 avril.	9,0	= 104

Je dois dire que cette immunité n'est que relative et ne va pas jusqu'à faire supporter une dose beaucoup plus forte.

Ce même *Socrate* reçoit le 10 mai 15.0 : immédiatement il n'est pas très malade; mais le lendemain, il est mourant, avec des vomissements répétés et du sang dans les fèces : il meurt dans la nuit du 11 au 12.

De même *Aristophane*, que je supposais prophylactisé par des injections successives, meurt après l'injection de la très forte dose de 15.1, le 5 avril, dans la journée, 24 heures après l'injection. Mais, immédiatement après l'injection, il ne paraissait nullement malade.

	Doses.
Le 18 février.	1,6
Le 16 mars.	1,4
Le 4 avril	15,1

Aussi bien faut-il distinguer les effets immédiats et les effets consécutifs. L'anaphylaxie détermine des accidents immédiats; quelques minutes, *quelques secondes même après l'injection, les accidents les plus graves apparaissent, tandis que chez les chiens normaux ces accidents immédiats sont faibles, et que chez les chiens prophylactisés ils sont nuls.*

La dose toxique, mortelle, ne donne que des renseignements insuffisants, car l'effet de la sensibilisation anaphylactique est de se manifester immédiatement, dès que la substance toxique est injectée.

On a vu plus haut que, par l'étude de la dose émétisante, nous avions établi que l'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.

Si l'on veut bien suivre les effets, sur l'organisme du chien, de cette première injection de mytilo-congestine, il faut étudier la marche du poids de l'animal.

On voit alors qu'il s'agit d'une véritable affection organique consécutive à l'injection du poison, tout à fait assimilable à une maladie microbienne, qui détermine une dénutrition générale et une perte de poids qui peut atteindre et dépasser 10 p. 100 par 24 heures.

Prenons d'abord les chiens ayant reçu une première injection de mytilo-congestine.

Voici quels ont été leurs poids, au bout de 20 jours environ :

	Dose en mytilo-congestine (centig. par kil. d'animal).	Au bout de ? jours.	Si le poids primitif = 100, quel poids ?
Hercule.	2,0	25	77
Socrate.	2,1	15	94
Phidias.	2,2	22	80
Laerte	3,0	15	87
Hermès.	3,0	21	88
Cébès.	3,3	21	92
Phédon.	4,3	15	90
Lysimaque	4,2	21	95
Pénélope.	5,6	14	81
Calchas.	5,5	17	80
Eurylas.	5,8	15	91
Pausanias.	6,5	21	101
Hésiode.	6,5	21	96
Tirésias.	7,0	20	79
Télamon	7,0	15	94
			Moy. = 88

Donc, au bout de 20 jours en moyenne, ces chiens avaient perdu 12 p. 100 ; ce qui est l'indice d'une dénutrition profonde.

Il semble que l'influence de la dose ne soit pas aussi prépondérante qu'on pourrait le supposer d'abord. Si l'on fait dans ce tableau deux groupes, selon que la dose a été supérieure ou inférieure à 4, on a :

VI ch. de 2,0 à 3,3	Moy. du poids = 86
IX ch. de 4,3 à 7,0	Moy. du poids = 93

Il serait imprudent de conclure qu'avec une dose faible (de 2 à 3), la dénutrition est plus intense qu'avec une dose forte (de 4.5 à 7). Mais tout au moins peut-on dire qu'il n'y a aucune proportion rigoureuse entre la dose et la dénutrition. La réaction de l'organisme à la substance toxique fait que l'organisme est malade, et la maladie qu'il fait alors est, dans une assez large mesure, indépendante de la dose

du poison : la dénutrition étant fonction plutôt de la réaction de l'organisme à l'intoxication que de la quantité même de substance toxique.

Ce qui doit nous confirmer dans cette opinion, c'est que ces mêmes chiens, lorsqu'ils survivent à l'injection seconde (anaphylactique), ne présentent plus de perte de poids comparable. Et on ne peut objecter que c'est parce qu'ils avaient maigri de tout l'amaigrissement dont ils étaient capables; car les chiens peuvent fort bien, sans mourir, supporter une diminution de poids de 30 à 25 p. 100.

Mais je ne peux donner ici de statistique; car, sur ces 12 chiens, il y en 10 qui sont morts des suites de l'injection seconde, et les 5 autres n'ont pas été expérimentés encore. Je me contenterai de mentionner le fait que *Socrate*, après avoir reçu deux injections, en reçoit une 3e au 58e jour, très forte, et qu'il ne baisse de poids que pendant 5 à 6 jours.

Aristophane reçoit une injection seconde au 26e jour : son poids baisse peu, et rapidement l'animal se remet.

			Kilos.
16	mars.	2e injection . . .	8,500 = 100
18	—	— . . .	8,000 = 94
20	—	— . . .	7,900 = 93
22	—	— . . .	8,600 = 101
24	—	— . . .	8,400 = 99
28	—	— . . .	8,500 = 100
2	avril	— . . .	8,500 = 100

Ainsi, dès le 6e jour, il était revenu à son poids primitif.

Lysimaque reçoit une injection seconde au 36e jour, et son poids ne se modifie pas.

9	avril.	1re injection.. . .	8,500 = 100
23	—	— . . .	7,800 = 92
7	mai.	— . . .	8,200 = 96
15	—	2e injection. . . .	8,100 = 95
17	—	— . . .	8,200 = 96
21	—	— . . .	8,200 = 96
25	—	— . . .	8,200 = 96

Nous aurons d'ailleurs l'occasion de développer ces faits importants quand nous étudierons l'action des injections mélangées à du sérum, ou faites sur des chiens ayant reçu au préalable des injections de sérum.

V. — EFFET DES INJECTIONS DE MYTILO-CONGESTINE MÉLANGÉES *in vitro* AVEC DU SÉRUM.

J'ai étudié les effets de la mytilo-congestine mélangée *in vitro* soit au sérum normal de chien, soit au sérum de chien anaphylactisé par une injection antérieure. Le mélange était fait à proportions égales, c'est-à-dire que, pour 5 c.c. de mytilo-congestine, à 6gr,6 par litre, il y avait addition de 50 c.c. de sérum.

Mélange avec le sérum normal.

Chrysippe.	4,6	Survit.
Antisthène	6,5	—
Harmodius	6,9	—
Philippe.	7,0	—
Ulysse.	7,0	—

Au point de vue anaphylactique, les effets ont été sensiblement les mêmes.

	Jours d'intervalle.	1re dose.	2e dose.	Sort de l'animal.	1re + 2e dose.
Philippe.	21	7,0	4,0	Mort.	11,0
Ulysse.	43	7,0	6,0	Survit.	13,0
Antisthène. . . .	43	6,5	4,0	—	10,5
Chrysippe. . . .	50	4,6	5,0	—	9,6

En somme, ces animaux se sont comportés à peu près comme les chiens injectés avec la mytilo-congestine en solution aqueuse. Nous pouvons donc ajouter ces chiffres à ceux qui ont été donnés plus haut.

Toutefois, il y a cette différence que l'injection de mytilo-congestine mélangée au sérum paraît être notablement moins toxique que l'injection de mytilo-congestine en solution aqueuse.

En effet, si nous prenons au 20e jour environ les poids des animaux injectés, nous trouvons les chiffres suivants :

Philippe	100
Ulysse	109
Chrysippe.	100
Antisthène. . . .	96
Harmodius. . . .	82
Moy.	= 98

Cette moyenne est assez différente de celle que nous avons vue chez les chiens normaux. (Moy.=88.)

D'autres chiens précédemment injectés, depuis un temps plus ou moins long, par diverses substances, ont été aussi expérimentés.

Lycaon.	2,9	Survit.
Daphnis	4,0	—
Ajax.	5,6	—
Achille.	5,6	—
Antoine.	8,0	—
Thrasybule.	9,0	—
Matho.	9,6	—

Il semblerait résulter de là que les chiens injectés anciennement ont été plus résistants ; mais je n'oserais en rien conclure.

Ce qu'il faut noter, c'est que lors de la seconde injection tous ces chiens ont résisté.

	Jours d'intervalle.	1re dose.	2e dose.	Sort de l'animal.	1re + 2e dose.
Ajax . . .	19		3,8	Survit.	9,1
Achille . .	17	6	3,3	—	8,9

Cette expérience me paraît fort intéressante. *Ajax* et *Achille* n'ont pas présenté d'anaphylaxie, peut-être parce que l'injection d'eau distillée (*Ajax*) et de sérum artificiel qui leur avait été faite quatre jours avant l'injection première de mytilo-congestine avait déjà provoqué des phénomènes réactionnels empêchant l'anaphylaxie. En effet, des

chiens normaux, au 19e et au 17e jour après la première injection de mytilo-congestine, sont très fortement anaphylactisés et ne résistent pas à une injection de 3,8 ou de 3,3 (*Phédon, Calchas, Phidias, Hermès*).

Il me paraît bien évident qu'une injection inoffensive, comme celle du sérum artificiel ou de l'eau distillée, détermine dans l'organisme une réaction — (est-ce une action sur les globules?)—qui modifie la marche de l'anaphylaxie et l'empêche de se produire. Il est possible que l'injection d'une substance quelconque, voire même d'eau distillée, ait une action anti-anaphylactique.

Aussi, pour avoir des expériences rigoureusement comparables, ne peut-on prendre que des chiens n'ayant pas encore subi d'injections intra-veineuses, même à six mois de date. Je compte d'ailleurs étudier méthodiquement l'effet de ces injections aqueuses simples, faites dans le système veineux, sur la marche de l'intoxication.

V. — EFFETS PRODUITS *in vitro* PAR DES INJECTIONS DU SÉRUM DES CHIENS ANAPHYLACTISÉS

Une de ces expériences a été remarquable, et tellement nette qu'elle établit en toute certitude que *le sérum des chiens anaphylactisés contient une substance qui produit l'anaphylaxie.*

Je crois devoir la donner ici avec détail.

Le 23 février *Phidias* reçoit 2.2 de mytilo-congestine.

Il n'est pas très malade; pourtant il rend par le rectum du sang mélangé aux matières fécales.

Le 14 mars il est encore très amaigri. Alors on lui retire de l'artère fémorale du sang (175 c.c.) et 4 heures après, qnand le sérum s'est à peu près complètement séparé du caillot, on injecte ce sérum, mélangé à quelques globules, à *Diogène*. (85 c.c. de sérum de *Phidias*.)

Le 16 mars on injecte divers chiens avec de la mytilo-

congestine (*Pénélope*, *Aristophane*, *Pélée*, *Protée*, *Socrate*, *Calchas*, *Ajax*, *Phidias*, *Achille* et *Diogène*).

Pénélope . . .	5,6	Chien neuf.
Calchas	5,5	— —
Ajax	5,5	Ayant reçu eau distillée.
Achille	5,5	— — sérum artificiel.
Socrate	5,5	— — déjà 2 injections antérieures.
Pélée	5,5	Mélange avec le sérum d'Aristophane.
Protée.	5,5	— — — de Socrate.
Diogène. . . .	4,7	
Aristophane . .	1,0	Ayant reçu une injection depuis 36 jours.
Phidias	0,7	— — — — 18 —

Tous ces chiens ont survécu, sauf *Diogène*. *Phidias* a été extrêmement malade, presque mourant; mais il a survécu.

Diogène, quoique ayant reçu seulement 4.7, dose absolument insuffisante pour déterminer la mort chez un chien normal, est tout de suite extrêmement malade, dès le début de l'injection, Il vomit à 1. A 4, il est sur le flanc, respire mal, a de la dyspnée, ne peut plus se tenir sur ses pattes. Il meurt le surlendemain matin (40 heures de survie).

En somme, cette dose de 4,7 a été plus toxique que n'eût été une dose double, comme en témoigne l'histoire des chiens *Hippias*, *Timon*, *Aristide*, qui, ayant reçu 9, 9.6 et 9.3, ont survécu plus longtemps que *Diogène*.

Ainsi, cette expérience à elle seule suffit pour prouver que le sérum des chiens anaphylactisés (sérum de *Phidias*) contient des substances qui produisent les phénomènes anaphylactiques.

Malheureusement, d'autres expériences n'ont pas été confirmatives de celle-ci.

	Jours d'intervalle.	Dose.	Sort.
Phociona.	2	7,5	Survit.
Miltiade	4	5,0	—
Protée.	4	5,5	—
Cléon..	5	5,0	—
Marsyas	5	4,5	—

	Jours d'intervalle.	Dose.	Sort.
Cratès.	19	5,3	Survit.
Orphée.	13	5,5	—
Pélée	14	5,6	—
Chloé..	15	5,0	—
Thraséas.	17	5,0	—
Polybe.	17	5,0	—

On peut expliquer ces échecs pour diverses raisons faciles à comprendre.

Phidias a reçu du sérum de *Marsyas*. Or *Marsyas* avait été lui-même, avant de recevoir de la mytilo-congestine, injecté avec du sérum de *Pausanias*, de sorte que les conditions ne sont pas les mêmes.

Miltiade a reçu du sang d'*Ajax*, protégé par une injection antérieure d'eau.

Protée a reçu du sang de *Socrate*, protégé par trois injections successives de mytiline. *Cléon* a reçu du sang de *Chrysippe*, lequel avait reçu de la mytiline mélangée à du sérum normal.

Quant aux autres chiens, *Cratès*, *Orphée*, etc., l'injection de mytilo-congestine leur a été faite trop longtemps après l'injection de sérum anaphylactique pour qu'on en puisse rien conclure; car il est vraisemblable que les substances anaphylactisantes du sérum anaphylactique disparaissent vite, et qu'au bout de dix à quinze jours l'organisme les a éliminées.

Aussi l'expérience faite sur *Diogène* demeure-t-elle seule, mais gardant toute sa force, établissant nettement que le sérum des chiens anaphylactisés contient, sinon toujours, au moins quelquefois, les substances anaphylactisantes[1]. C'est là un fait dont l'importance au point de vue de la théorie de l'anaphylaxie est considérable.

1. On verra plus loin (p. 465) que les expériences avec l'actino-congestine sont absolument décisives pour établir que le sérum contient des substances anaphylactisantes.

VI. — EFFETS DU MÉLANGE DE MYTILO-CONGESTINE *in vitro* AVEC LE SÉRUM ANAPHYLACTIQUE.

Puisque l'injection de sérum anaphylactique est efficace pour produire l'anaphylaxie, on pouvait se demander si le mélange *in vitro* de sérum anaphylactisé avec la mytilo-congestine n'aurait pas des effets analogues.

J'ai fait cette expérience sur trois chiens, et, quoique le résultat ne soit pas décisif, il me paraît que la toxicité de la mytilo-congestine a été accrue par le mélange avec le sérum anaphylactique.

Solon reçoit le 2 mars 5,3; le 26 mars on injecte un mélange de 50 c.c. de son sérum (2 heures après la prise de sang) avec 50 c.c. d'une solution de mytilo-congestine (à 6^{gr}, 6 par litre) à *Nicias*; soit 4,7 de mytilo-congestine par kil. *Nicias* n'est pas très malade immédiatement; toutefois il vomit à 0,7. Une demi-heure après l'injection, les phénomènes s'aggravent; il est très abattu, avec diarrhée, ténesme rectal et sang dans les fèces. Il survit. Son poids a baissé du 26 mars au 9 avril de 7^{k},6 à 7^{k},2.

Achille reçoit le 16 mars 5,6. Le 28 mars on injecte 58 c.c. de son sérum à *Apelle*, en le mélangeant avec la mytilo-congestine.

Apelle est tout de suite assez malade, vomit à 0,6. A 2, il est très abattu, dans un état presque comateux. Quand *Apelle* a reçu 4,5 de mytilo-congestine, on le détache pour l'observer. Il est très malade, titube, peut à peine se tenir sur ses pattes, a de la diarrhée, de la défécation, une respiration difficile. Le contraste est saisissant entre son état grave, et l'état d'*Antisthène,* qui reçoit le même jour 6,5 de mytilo-congestine mélangée à du sérum normal et n'est presque pas malade. Néanmoins *Apelle* survit, et son poids ne baisse pas beaucoup. Du 28 mars au 23 avril, de 10^{k},4, à 10^{k},3.

Pélée reçoit le 16 mars 5,6. Le 2 avril on mélange son

sérum à la mytilo-congestine, et on l'injecte à *Dioméda*, à la dose de 5. *Dioméda* n'est pas malade, ne vomit pas et survit.

Ainsi, il semble bien que ce mélange *in vitro* du sérum des chiens anaphylactisés avec la mytilo-congestine accroît l'activité toxique de cette substance. Mais le fait exigeait confirmation (voir plus loin, page 454).

VII. — EFFETS DE LA SECONDE INJECTION SUR LES CHIENS AYANT REÇU DU SÉRUM, OU UN MÉLANGE DE SÉRUM ET DE MYTILO-CONGESTINE.

Sur plusieurs de ces différents chiens une seconde injection a été faite, et elle a donné les résultats suivants :

	Jours d'intervalle.	1re dose.	2e dose.	Sort de l'animal.	1re + 2e doses
Nicias.. . .	14	4,7	4,5	Mort en 10 heures.	9,2
Protée. . .	19	5,5	8,0	—	13,5
Achille. . .	17	5,6	3,3	Survit.	8,9
Ajax. . . .	19	5,5	3,8	—	9,3
Philippe . .	21	7,1	5,5	Mort en 2 heures.	12,6
Miltiade.. .	22	5,0	3,4	— 20 —	8,4
Pélée.. . .	30	5,6	3,0	Survit.	8,6
Apelle . . .	43	4,5	4,0	—	8,5
Ulysse . . .	43	7,0	5,0	—	12,0
Antisthène .	43	6,5	4,0	—	10,5
Dioméda . .	43	7,0	5,5	—	12,5
Cratès . . .	45	5,3	4,0	—	3
Chrysippe .	50	4,6	5,0	—	9,6

Il semble bien résulter de ces faits, ainsi que les expériences indiquées plus haut, relatives à l'injection de mytilo-congestine en solution aqueuse, pouvaient le faire prévoir, que vers le quarantième jour l'anaphylaxie a à peu près disparu.

Il est assez intéressant de constater aussi que la seconde injection, si elle ne détermine pas immédiatement la mort, ne paraît pas affecter gravement la santé de l'animal, au

moins si l'on en juge par la marche des poids. Nous pouvions prévoir le fait d'après les expériences sur *Socrate*, *Aristophane* et *Lysimaque*, mentionnées plus haut. Mais ici les résultats sont très nets.

	Dose de mytiline.	Jours d'intervalle entre la 1re et la 2e inject.	Le poids étant 100 au moment de la seconde injection a été au 10e jour.	au 20e jour.
Achille . . .	3,3	17	»	100
Ajax	3,8	19	»	83
Aristophane.	1,4	26	99	100
Pélée	3,0	30	104	103
Pausanias . .	2,5	32	80	96
Lysimaque .	6,2	36	100	100
Antisthène. .	4,0	43	102	107
Apelle. . . .	4,0	43	102	102
Diomeda . .	5,5	43	103	»
Ulysse. . . .	5,0	43	100	»
Cratès. . . .	4,0	45	»	98
Chrysippe. .	5,0	50	100	»
Socrate . . .	11,4	58	99	104

Si l'on fait la moyenne de ces poids, on voit que, sur 13 chiens, la moyenne au 10e jour est de 99 ; et, au 20e jour, de 99,5, ce qui signifie en réalité qu'il n'y a pas eu de changement de poids.

Ainsi, quand un chien reçoit pour la première fois de la mytilo-congestine, son poids baisse énormément, tandis que, s'il en reçoit une seconde fois, de deux choses l'une : ou il meurt en quelques heures, ou, après quelques heures de maladie, il se remet et ne paraît pas être affecté dans sa nutrition et sa santé.

VIII. — CONCLUSIONS.

De tous ces faits résultent quelques conclusions générales que je n'ai pu développer dans l'exposé des expériences; car la complexité est vraiment trop grande, et il y a trop d'enchevêtrement des phénomènes, pour qu'une

théorie puisse être présentée avant que toutes les expériences aient été décrites.

1° Il y a pour les êtres vivants deux sortes de poisons : les uns tuent immédiatement, ou très rapidement, comme le chloroforme en paralysant le cœur, la strychnine en convulsant les muscles respiratoires, le curare en paralysant les terminaisons musculaires, le mercure en abolissant l'activité des cellules nerveuses, l'oxyde de carbone en minéralisant les hématies. Les autres poisons tuent à longue distance, en plusieurs jours, parfois en plusieurs semaines, par un mécanisme qui semble différent, encore que toutes les transitions s'observent. Immédiatement ils ne sont pas toxiques, mais ils provoquent dans l'organisme la formation de substances toxiques, de sorte qu'après l'injection du poison une véritable maladie évolue.

Ou plutôt la maladie, c'est-à-dire l'ensemble des phénomènes morbides qui résulte d'une infection microbienne, est une intoxication lente, *doublement lente*, d'abord parce que le poison produit par le microbe est lentement et progressivement sécrété, au fur et à mesure que le microbe prolifère, et ensuite parce que ce poison lui-même agit lentement. De sorte que, par l'injection de ces substances d'origine microbienne, comme le premier exemple en a été donné pour le poison de la diphtérie, l'intoxication offre tous les symptômes d'une maladie microbienne qui évolue.

Donc, en étudiant la marche de l'intoxication par ces sortes de substances, on étudie en somme l'évolution des maladies, c'est-à-dire la réaction de l'organisme à des poisons lents.

Or j'ai pu trouver ces poisons lents dans des organismes normaux. En effet, j'ai pu extraire des actinies d'abord, puis des moules, des substances chimiques qui ont ce caractère de pouvoir développer un état morbide spécial, et d'évoluer comme une maladie. Si on les injecte dans le système veineux d'un chien ou d'un lapin, elles tuent en quatre ou cinq jours, à dose forte ; à dose même cinq fois

plus faible elles déterminent une affection chronique, qui dure vingt ou trente jours au moins. Le contraste est saisissant entre ces poisons chroniques et les autres poisons cristalloïdes; car, si nous prenons la strychnine par exemple, une dose de strychnine, qui est le cinquième de la dose mortelle, ne détermine que des effets à peine appréciables, et nulle maladie consécutive. Au contraire, le cinquième d'une dose toxique de mytilo-congestine détermine une maladie assez grave, d'une trentaine de jours.

2° Cette maladie consécutive développe un état de sensibilité de l'organisme, que j'ai le premier décrit, et que j'ai appelé *anaphylaxie*, tel que, pendant un certain temps, l'organisme est plus sensible à l'action du poison qu'il n'était primitivement. Avec la mytilo-congestine, la sensibilité est, dans la plupart des cas, rendue cinq fois plus grande; dans quelques cas rares, la sensibilité est vingt-cinq fois plus grande.

J'ai pensé que cette anaphylaxie pouvait être due à la présence d'une substance *toxogénique*, non toxique par elle-même, mais donnant un poison par réaction sur la mytilo-congestine, et l'expérience a confirmé cette hypothèse. Même *in vitro* le mélange de mytilo-congestine avec le sérum des animaux anaphylactisés est plus toxique que la mytilo-congestine en solution aqueuse, et les accidents se développent immédiatement. Le sérum d'un chien anaphylactisé, injecté à un chien normal, a produit chez ce dernier l'anaphylaxie. Donc, l'anaphylaxie est due à la présence d'une substance (*toxogénine*) qui par réaction avec la mytilo-congestine développe un poison qui agit immédiatement.

En effet, le caractère de l'état anaphylactique est que tout de suite l'animal injecté devient malade.

Il y a vomissement immédiat et violent, alors que, chez les chiens normaux, souvent il n'y a pas vomissement, ou vomissement à de très fortes doses. Titubation, paresthésie, état comateux, les accidents nerveux apparaissent tout de suite, tandis que chez les chiens normaux, immédiatement

après l'injection d'une énorme dose, qui sera mortelle, l'animal paraît à peine malade au premier, et parfois au deuxième jour [1].

Ainsi il est nécessaire d'admettre qu'une première injection de poison a provoqué l'organisme à former non une toxine, ni une antitoxine, mais une *toxogénine*, et que cette toxogénine circule dans le sang (encore que sans doute cette toxogénine se trouve surtout localisée dans le système nerveux). Quoi qu'il en soit, elle existe dans le sérum, et c'est à la présence de cette toxogénine que sont dus les rapides accidents immédiatement consécutifs à l'injection d'une seconde dose de mytilo-congestine.

Cette toxogénine ne se forme pas immédiatement. J'ai constaté en effet que pendant les cinq ou six premiers jours l'anaphylaxie ne s'est pas encore établie.

Elle disparaît au bout d'une quarantaine de jours, de sorte que l'anaphylaxie après le 40e jour n'existe plus.

3° Non seulement l'anaphylaxie n'existe plus, mais il y a un état de prophylaxie.

Passé le 40e ou le 50e jour, les animaux sont devenus (relativement) immunes. On peut leur injecter de fortes doses sans les rendre malades. Ils ne vomissent plus ou ne vomissent qu'à des doses fortes; ils sont, en un mot, devenus plus résistants que des chiens normaux.

On peut même constater ce fait paradoxal et d'apparence contradictoire, que, même pendant la période anaphylactique, il y a un certain degré d'immunité. Aussi bien faut-il distinguer les effets immédiats et les effets lointains. Il y a anaphylaxie éclatante pour les effets immédiats; alors qu'il y a déjà un commencement de prophylaxie pour les effets lointains. Si l'animal après l'injection de la seconde

1. On serait parfois tenté de penser que ces poisons sont en eux-mêmes innocents, et qu'ils agissent seulement en provoquant la formation de substances toxiques, délétères, dans l'organisme. L'anaphylaxie aurait pour effet de rendre cette production toxique très rapide.

dose échappe aux effets immédiats, il n'est plus malade les jours suivants.

Quelle que soit l'hypothèse qu'on adopte pour expliquer l'immunité ainsi acquise par une première injection, si l'on reste sur le terrain des faits, on est forcé de dire que l'*anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.*

Je proposerais volontiers le graphique suivant, très schématique, bien entendu (fig. 13, p. 448).

Soit la doxe toxique minimale 1 représentée par la droite AN; les jours sont indiqués à la ligne des abscisses, et les doses à la ligne des ordonnées. Chez l'animal normal, la dose toxique sera toujours égale à 1; mais, chez l'animal anaphylactisé, cette dose minimale sera beaucoup plus faible au 10ᵉ, ou 20ᵉ jour. Vers le 30ᵉ elle commence à se relever, et enfin la dose minimale au 50ᵉ et au 60ᵉ jour sera beaucoup plus forte. Il y aura prophylaxie, et cette prophylaxie aura été précédée par une période d'anaphylaxie;

4° On peut formuler en deux propositions simples ces données un peu compliquées [1].

α. A l'injection d'une substance toxique de l'ordre des toxalbumines, l'animal réagit en fabriquant des *toxogénines*, ce qui crée l'état d'anaphylaxie.

β. En même temps que cette toxogénine, mais avec une grande lenteur, l'organisme fabrique une antitoxine. Or, comme la toxogénine disparaît en cinq ou six semaines, tandis que l'antitoxine persiste, la période d'anaphylaxie précède la période de prophylaxie.

Au point de vue téléologique, qui doit toujours servir de fil conducteur dans toute doctrine biologique, on voit quelle adaptation admirable existe, dans les organismes vivants, contre les toxalbumines sécrétées par les microbes. L'ana-

1. Évidemment je ne prétends pas que ces lois soient générales. Mais il me paraît probable, étant données toutes les expériences faites sur les divers sérums, qu'elles comportent une assez grande généralité.

phylaxie *hâte la réaction de l'organisme contre les poisons microbiens.* En effet, comme l'organisme devient de plus en plus sensible aux actions microbiennes, il s'ensuit que la formation des substances antitoxiques est de plus en plus active.

L'anaphylaxie nous paraît donc, en dernière analyse,

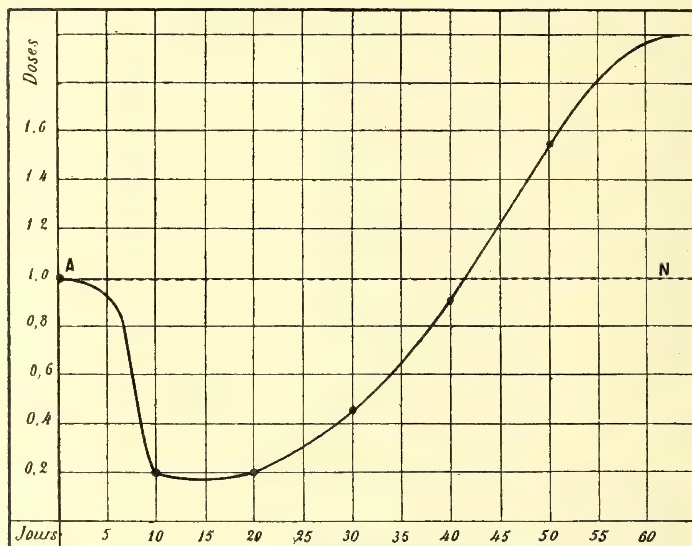


Fig. 13. — Schéma des périodes d'anaphylaxie et de prophylaxie (mytilo-congestine).

être un procédé de *défense rapide*, et surtout de *défense contre les faibles doses.* Elle permet aux êtres vivants de réagir vigoureusement à de faibles doses du poison sécrété par les microbes, et par conséquent de se défendre avec énergie, alors que l'attaque n'est pas énergique encore. C'est l'éveil donné aux cellules organiques par de petites quantités de poison, quantités qui, sans l'anaphylaxie, eussent été insuffisantes pour provoquer l'immunité.

Autrement dit encore : l'*immunité a pu s'établir, parce qu'il y a eu anaphylaxie.*

2° DE L'ANAPHYLAXIE ET DES TOXOGÉNINES.

Les expériences dont je vais donner ici la relation ont été entreprises avec une substance toxique très voisine de la mytilo-congestine étudiée dans le précédent mémoire.

Outre la confirmation de ce que j'avais démontré précédemment, j'ai pu établir quelques faits nouveaux, surtout par rapport à l'action du sérum, à la période d'incubation, aux propriétés de la toxogénine, de manière à ajouter quelques données à l'histoire de l'anaphylaxie[1].

I. — PRÉPARATION DE L'ACTINO-CONGESTINE.

Les actinies, ou orties de mer, ou anémones, sont des Cœlentérés marins qui vivent fixés sur les rochers de faible profondeur. Ces animaux sont constitués par un corps, fixé au rocher, et une cavité gastro-intestinale n'ayant qu'un orifice bucco-anal. La paroi cavitaire est pourvue de glandes digestives, et l'orifice est muni de tentacules.

1. Je ne puis mentionner les divers travaux qui viennent de paraître. Ils portent en général sur les conséquences pratiques de l'anaphylaxie pour la préparation du sérum antitoxique. Notamment les physiologistes américains ont fait l'étude détaillée de ces conditions, non sans prétendre, un peu naïvement, avoir découvert le principe de l'anaphylaxie, comme par exemple P.-A. LEWIS en 1903 (?), encore que sa première publication ne date que de 1908. (The induced susceptibility of the Guinea pig to the toxic action of the blood serum of the horse, *Journal of exp. Medicine*, 1908, X, 1-29.) De même aussi ROSENAU et ANDERSON (*passim*). Voir aussi GAY et SOUTHARD, *Journ. of med. Research*, 1907, XI, 143. VAUGHAN et WHEELER, *Journ. of infectious diseases*, 1907, IV, 476). Il est évident qu'en 1907 l'anaphylaxie n'avait pas besoin d'être découverte. Au point de vue médical il faut citer les intéressants travaux de MARFAN et de ses élèves. (H. LEMAIRE, *Rech. clin. et expér. sur les accidents sérotoxiques*. Th. de Paris, 1906, et *Revue prat. des mal. de l'enfance*, oct.-nov. 1907.) Mais, je ne puis donner ici toute la bibliographie de l'anaphylaxie, car, depuis mes recherches de 1902, qui ont ouvert la voie à ARTHUS, ainsi qu'à PIRQUET et SCHICK et à Th. SMITH, le problème de l'anaphylaxie est devenu très complexe, revêtant les formes les plus diverses, s'étendant à des questions multiples, aussi importantes en pathologie qu'en physiologie.

Mes recherches ont été faites au laboratoire expérimental de la Faculté de médecine de Paris (boulevard Brune).

Ces tentacules sont toujours rétractiles, ou plutôt contractiles, mais ils ne le sont pas au même degré. Les actinies qui ont servi à mes expériences étaient presque toujours l'*Actinia equina* et l'*Anemonia* (*Anthea*) *cereus*, à pédoncules peu rétractiles. Elles provenaient tantôt de la Méditerranée (Carqueiranne), tantôt de la Manche (Roscoff). D'ailleurs, quoique je n'aie pas expérimenté avec d'autres actinies, il est probable que les diverses espèces, qui sont très voisines, ont les mêmes propriétés toxiques.

Il ne m'a pas paru qu'il y ait des différences, suivant les saisons, dans la toxicité des actinies.

Les parties contenant les éléments toxiques sont les tentacules. Ces tentacules sont pourvus de cellules urticantes, ou *nématoblastes*, que je n'ai pas à décrire ici. (Y. Delage. *Traité de zoologie concrète*, II, (2), 6-14.) Essentiellement, le nématoblaste est formé d'un pédoncule portant un nématocyste, ou vésicule urticante, composé lui-même de deux parties : la capsule et le filament urticant enroulé dans la capsule ; il y a encore extérieurement un *cil*, annexé à la capsule (*cnidocil*), qui transmet l'excitation périphérique et provoque l'explosion de l'appareil urticant, sans doute muni de liquide.

Aussi, selon toute vraisemblance, les substances toxiques que j'ai extraites du corps des actinies sont-elles le contenu de ces nématoblastes.

Pour préparer l'actino-congestine, voici comment il a été procédé. Les tentacules des actinies, coupés au ras avec des ciseaux, étaient aussitôt plongés dans une solution de fluorure de sodium à 3 0/0, additionnée d'un excès de fluorure de sodium. Dans des flacons de deux litres on mettait 1 000 grammes de la solution de fluorure de sodium et 1 000 grammes de tentacules d'actinies. Puis les flacons, bouchés à l'émeri, et additionnés d'un peu de chloroforme et de benzine, étaient envoyés à mon laboratoire. Le liquide était filtré, et le résidu, agité et broyé avec du sable et de

l'eau contenant 3 0/0 de fluorure de sodium, était centrifugé. La partie liquide était filtrée aussi, et ajoutée au liquide primitif.

La filtration est longue et pénible. Il faut huit à dix jours pour qu'elle s'achève. Aussi, pour empêcher toute altération microbienne, convient-il d'ajouter à la solution de fluorure de sodium un mélange de chloroforme et de benzine, une partie de chloroforme pour quatre parties de benzine. Ce mélange est de même densité que l'eau, et l'émulsion, dans un liquide visqueux, en persiste assez longtemps. Alors, sur papier Chardin, on finit par obtenir un liquide limpide; mais on est forcé de renouveler les filtres tous les deux jours.

Le liquide est alors précipité par l'alcool à 95° : 3 volumes d'alcool pour 1 volume de liquide. Le précipité, très abondant, se dépose au bout d'une heure ou deux. On décante, on recueille le précipité qu'on dessèche entre des doubles de papier Joseph, et on reprend par l'eau, additionnée de 2 grammes de carbonate de soude par litre. Une partie seulement des albumines précipitées par l'alcool se dissout; on filtre — et là encore la filtration est très lente — et le liquide filtré est de nouveau précipité par trois volumes d'alcool. C'est ce précipité qui constitue l'actino-congestine. On peut le purifier par une nouvelle dissolution dans l'eau, et une nouvelle précipitation par l'alcool.

A vrai dire, cette congestine contient des proportions considérables de fluorure de sodium, à peu près 50 0/0, car le fluorure de sodium, soluble dans l'eau, se précipite par l'alcool avec la congestine. Aussi, dans quelques préparations, ai-je employé un autre procédé que la conservation par le fluorure de sodium : la conservation par la glycérine. Le précipité par l'alcool est alors traité exactement de la même manière, redissous dans l'eau et de nouveau précipité par l'alcool.

Les expériences que je rapporte dans ce mémoire ont été

toutes faites avec l'actino-congestine préparée par le fluorure de sodium. Le précipité alcoolique, desséché dans le vide en présence d'acide sulfurique, est réduit en poudre, de manière à former une substance pulvérulente absolument homogène et inaltérable.

Je préparais immédiatement la solution en dissolvant une quantité déterminée de cette poudre dans de l'eau, dans la proportion constante de 0,5 0/0. Toute la poudre se redissout facilement, mais pourtant je prenais soin de filtrer pour avoir une liqueur très limpide. Après filtration elle est très fortement dichroïque. (Il n'existe pas à ma connaissance d'autre substance dichroïque parmi les produits animaux.)

L'injection était faite dans les veines sur des chiens, avec une lenteur convenable, environ 1 cc. par deux minutes (au moins au début).

Les poids de congestine que j'indique ici sont des centigrammes, et ils se rapportent toujours à 1 kilogramme de poids vif de l'animal.

D'une manière générale on peut dire que la dose toxique et que les effets toxiques sont très voisins de la dose toxique et des effets toxiques de la mytilo-congestine. De sorte que je crois pouvoir appeler du nom générique de *congestine* ces substances toxiques, précipitées par l'alcool, mais se redissolvant dans l'eau après précipitation par l'alcool. Elles sont partiellement détruites par la chaleur, précipitent par les acides minéraux et ne dialysent pas.

Voici quelques chiffres relatifs à la teneur en matières minérales et en azote :

I. — $0^{gr},217$ contiennent $0^{gr},121$ de matières organiques et $0^{gr},096$ de matières minérales.

II. — $0^{gr},125$ contiennent $0^{gr},075$ de matières organiques et $0^{gr},050$ de matières minérales.

III. — $0^{gr},315$ contiennent $0^{gr},187$ de matières organiques et $0^{gr},128$ de matières minérales.

Soit : 0/0 :

	I	II	III
Matières organiques.	56	60	60
— minérales.	44	40	40

On peut donc admettre une proportion d'environ 42 0/0 de matière minérale. Sans doute le fluorure de sodium y est en grand excès, représentant peut-être 30 0/0. La solution injectée à 5 0/00 est donc une solution à 1^{gr},5 de fluorure de sodium p. 0/00, c'est-à-dire très peu offensive.

La congestine préparée par la glycérine m'a donné 11,4 0/0 de matières minérales.

Le dosage de l'azote m'a donné 5,6 d'azote 0/0.

Or, comme la proportion des matières organiques est de 56 0/0, il s'ensuit que la congestine contient 10 0/0 d'azote, ce qui l'éloigne notablement des matières albuminoïdes. Mais pour conclure il faudrait de plus grandes quantités de substance et encore une série de purifications.

II. — EFFETS TOXIQUES GÉNÉRAUX DE L'ACTINO-CONGESTINE.

Les effets de l'actino-congestine injectée dans les veines d'un chien normal ressemblent étonnamment aux effets de la mytilo-congestine.

Les premières injections provoquent une énergique défense. Le chien se débat, crie, s'agite frénétiquement. Puis, si l'injection continue, il se calme, s'engourdit même, comme si on lui avait injecté une substance hypnotisante (hypnotoxine). Quand on le détache, il ne paraît pas malade, ou à peine. Mais, dès qu'il est libre, il est pris de diarrhée, et d'une diarrhée intense, avec selles sanglantes et ténesme rectal très prolongé. Il se tient courbé en deux, comme s'il ressentait de violentes coliques. Quelques heures après l'injection, ces douleurs et cet abattement ont disparu. Pourtant l'animal reste triste et engourdi.

Le vomissement est bien plus rare (chez les chiens normaux) par l'actino-congestine que par la mytilo-congestine.

Ce qui domine quand la dose injectée a été forte, c'est l'hypothermie. Elle se produit d'emblée quand la dose est très forte ; elle ne survient parfois, pour des doses moyennes, qu'aux troisième et quatrième jour. Je ne crois pas qu'avec d'autres poisons on puisse observer un pareil abaissement thermique.

La mort, quand la dose dépasse environ 8 centigrammes par kilogramme, est fatale. Mais elle ne survient que tardivement, tout au plus trois jours après l'injection. Je ne connais pas d'exemple, chez un chien non anaphylactisé, d'une mort immédiate.

Autrement dit, même à dose très forte, les accidents (sauf la diarrhée et la torpeur) surviennent lentement. Le fait est important à noter, car il en est tout autrement chez les chiens anaphylactisés.

Je n'ai guère essayé de voie d'introduction de la substance toxique autre que la voie veineuse. Dans le canal rachidien, la toxicité ne m'a pas paru plus grande. Mais je n'ai que peu d'expériences à cet effet.

L'ingestion alimentaire est inoffensive ; et, d'ailleurs, je ne disposais pas d'une assez grande quantité de substance pour essayer ce procédé d'intoxication.

Voici d'abord la longue liste des expériences entreprises sur des chiens normaux pour déterminer la dose toxique (voir tableau p. 447).

A ces 34 chiens, j'en ajouterai 3 autres qui avaient reçu, quelques jours ou quelques heures auparavant, dans le système veineux, du sérum de chien normal (voir tableau page 447).

L'expérience m'ayant prouvé — ce qui d'ailleurs était bien vraisemblable — qu'ils sont assimilables à des chiens normaux, je les confondrai avec les chiens normaux.

NOM de L'ANIMAL.	POIDS en KILOGRAMMES.	DOSE D'ACTINO-CONGESTINE en centigrammes par kilogrammes.	SURVIT OU MEURT en combien d'heures ?[1]
Pollux	5,5	9,1	M. 92
Héliodora	7,5	8,7	M. 92
Hippocrate	10,3	8,2	M. 120
Alcide	9,6	7,8	M. 44
Proserpine	8,0	7,8	Survie.
Parménide	8,7	5,75	—
Porphyre	11,0	5,5	—
Protagoras	8,4	5,4	—
Hippolyte	14,4	5,2	—
Minas	9,3	4,8	—
Lycidas	10,2	4,5	M. 132
Euloge	7,3	4,5	M. 110
Eudore	13,6	4,2	Survie.
Strabon	6,2	4,2	M. 432
Thalassa	12,1	4,1	Survie.
Amphitryon	11,9	4,0	—
Péléas	9,2	4,0	M. 68
Socrate	10,3	3,6	Survie.
Teucer	7,4	3,5	—
Clitus	9,9	3,5	—
Irénée	10,1	3,5	—
Midas	8,0	3,1	—
Pygmalion	11,2	3,1	—
Thrasymaque	10,8	2,3	—
Sapho	10,3	2,2	—
Andromède	11,5	2,2	—
Épictète	7,1	1,8	—
Actéon	16,0	1,5	—
Thersite	16,8	1,5	—
Thésée	17,5	1,3	—
Tertullia	8,3	1,0	M. 168
Perséphone	13,0	1,0	M. 336
Astyanax	8,0	1,0	Survie.
Styx	24,0	0,50	—

1. En général, l'injection était faite vers 3 heures de l'après-midi. Quand la mort survient dans la nuit, nous supposons qu'elle est survenue 12 heures après l'injection.

NOM de L'ANIMAL.	POIDS en KILOGRAMMES.	DOSE D'ACTINO-CONGESTINE en centigrammes par kilogramme.	SURVIE OU MEURT en combien d'heures ?
Rhadamante	9,5	4,05	Survie.
Chrysostoma	11,9	4,10	—
Thraséasa	11, 7	4,40	—

Tout de suite, en étudiant ces tableaux, on voit que *Tertullia* et *Perséphone* ont succombé après l'ingestion d'une dose très faible.

Mais, si *Tertullia* et *Perséphone* (comme aussi *Lycidas*) sont mortes malgré la faiblesse de la dose injectée, c'est que la solution d'actino-congestine, au lieu d'être immédiatement injectée, après que la dissolution du poison avait été faite, a été injectée plusieurs jours après la dissolution.

Je reviendrai plus loin sur cette expérience importante.

En éliminant *Tertullia*, *Perséphone* et *Lycidas*, on voit que la dose toxique est voisine de 7^{cgr},8, puisque au-dessus de cette dose tous les chiens ont péri, qu'à cette dose *Proserpine* a survécu, et *Alcide* est mort. Au-dessous de 7^{cgr},8, il y a toujours eu survie, sauf trois exceptions (*Euloge*, *Strabon* et *Péléas*). Encore *Strabon* n'est-il mort que le 18e jour, et peut-on considérer cette mort comme accidentelle.

De fait, nous pouvons très légitimement considérer la dose de 7^{cgr},5, en chiffres ronds, comme la dose limite.

Je ferai ici remarquer la parfaite identité entre cette dose toxique et la dose toxique de la mytilo-congestine, pour laquelle j'avais adopté (*loc. cit.*, p. 509) la dose toxique de 7^{cgr},5.

Avec une nouvelle actino-congestine préparée par la glycérine, et ne contenant que 11 p. 100 de matières minérales, j'ai trouvé une dose toxique voisine de 3^{cgr},5. Or ce chiffre de 3^{cgr},5 ressemble beaucoup au chiffre de matières organiques contenues dans 7^{cgr},5 (c'est-à-dire 58 p. 100), soit 4^{cgr},25. Il semble donc assez rationnel d'admettre le chiffre de 0^{gr},03 par kilogramme, pour la dose toxique de l'actino-congestine, dépourvue de matières minérales, et 0^{gr},075 pour l'actino-congestine des expériences que je rapporte ici.

Chez les chiens anaphylactisés la dose toxique est abso-

lument différente. Voici le tableau résumant ces longues expériences :

NOMS.	JOURS D'INTERVALLE.	1re DOSE.	2e DOSE.	SORT de L'ANIMAL.	1re et 2e DOSE.
Styx	11	0,5	1,0	Survit.	1,5
Parménide. .	12	5,75	1,1	—	6,85
Eucrate. . .	12	3,6	3,4	M. 12	7,0
Pygmalion. .	15	3,1	1,2	M. 28	4,3
Midas. . . .	16	3,1	1,1	Survit.	4,2
Hippolyte .	18	5,2	1,0	—	6,2
Thésée . . .	18	1,3	1,0	M. 16	2,3
Sapho. . . .	23	2,2	1,0	Survit.	3,2
Amphitryon.	28	4,0	1,0	M. 22	5,0
Thersite. . .	35	1,5	0,55	M. 12	2,05
Proserpine. .	35	7,8	1,05	M. 12	8,85
Epictète. . .	44	1,8	3,1	M. 12	4,9
Rhadamante.	45	4,05	1,0	M. 12	5,05
Clitus. . . .	50	3,5	1,0	M. 216	4,5
Irénée. . . .	56	3,5	1,2	M. 12	4,7
Thrasymaque	62	2,3	0,25	Survit.	2,55
Eudore . . .	76	4,2	4,5	M. 12	8,7
Thalassa. .	89	4,1	1,55	Survit.	5,55
Protagoras .	106	5,4	1,2	—	6,6
Minos. . . .	130	4,8	1,7	—	6,5
Porphyre.. .	135	5,5	0,9	M. en 15 [1]	6,4

1. Par une exception digne d'être notée, *Porphyre* est mort en 15 minutes, après l'injection de la dose très faible de $0^{gr},009$ par kilogramme. L'anaphylaxie datait d 135 jours (du 23 décembre 1907 au 7 mai 1908).

De ce tableau résultent diverses remarques importantes à développer :

1° La mort ne peut être attribuée à une accumulation des doses. En effet, même en supposant qu'au bout de 20 à 26 jours pas une parcelle de la substance toxique n'a été éliminée, ce qui est absurde, on arrive à une dose totale, cumulative, insuffisante pour produire la mort.

Par exemple, au 56e jour. *Irénée* est mort en 12 heures, pour une dose totale de $4^{cgr},7$. Au 35e jour, *Thersite* est mort en 12 heures pour une dose totale de $2^{cgr},05$. *Thésée* est mort en 12 heures pour une dose totale de $2^{cgr},3$.

Donc l'hypothèse de l'accumulation est impossible à défendre.

2° La dose mortelle pour les chiens anaphylactisés peut être très faible. Par exemple, en comparant *Thersite* et *Proserpine*, on voit que *Thersite* est mort en 12 heures après injection de 0cgr, 55, tandis que *Proserpine* a survécu à la dose de 7cgr,8, c'est-à-dire une dose quatorze fois plus forte. *Porphyre* est mort un quart d'heure après l'injection d'une dose qui n'est que le dixième de la dose mortelle.

En laissant de côté le cas, peut-être exceptionnel, de *Thersite*, on voit que, du 28e au 56e jour, sur 6 chiens ayant reçu la dose de 1 centigramme, il y a eu 6 morts, et morts rapides, en moins de 12 heures. Nous avons vu plus haut que jamais, même à une dose très forte (de 0gr,09 pour *Pollux*), il n'y a une mort aussi rapide chez les chiens normaux.

On sera donc plutôt en deçà de la limite qu'au delà en disant que l'anaphylaxie rend les organismes dix fois plus sensibles qu'ils n'étaient précédemment.

3° On voit apparaître nettement, par l'inspection de ce tableau, qu'il y a une période d'incubation et une période de déclin pour l'anaphylaxie.

En effet, en ne prenant que les doses de 1 et de 1,2, et en laissant les cas où la dose injectée après anaphylaxie a été inférieure ou supérieure (*Eucrate* : 3.4. — *Eudore* : 4.5 *Thrasymaque* : 0.25) on a le tableau suivant :

	Survivants.	Morts.	Mortalité p. 100.
Du 11e au 23e jour	5	2	29
Du 28e au 56e jour	0	6	100
Du 89e au 135e jour. . . .	3	1	25

De là on peut inférer que le maximum de l'anaphylaxie est vers le 45e jour. Nous avions vu que pour la mytilo-congestine, vers le 45e jour, l'anaphylaxie avait complètement disparu et qu'elle s'affaiblissait à partir du 30e jour. Il est probable que pour les diverses substances anaphylactisantes

il y a des périodes d'incubation et de déclin qui sont très variables.

4° Revenons un peu sur ce fait que l'injection d'une dose très faible au 30e jour provoque des accidents immédiats et formidables.

Il prouve en toute évidence ceci, sur quoi on n'a pas encore, que je sache, insisté : c'est qu'*il n'y a plus trace du poison primitif* dans l'organisme de l'animal anaphylactisé.

En effet, puisqu'une dose très faible, d'un milligramme, chez l'animal anaphylactisé provoque aussitôt le vomissement et la paraplégie, c'est que cet animal n'avait plus dans son organisme même un milligramme du poison.

Mais le phénomène est plus compliqué encore : car à aucun moment, quand l'animal se porte bien, il ne peut y avoir *simultanément* de toxogénine et de toxine. Donc la toxogénine n'est pas un produit immédiat de transformation de la congestine. Il y a un moment où il n'existe plus de toxine, et où il n'y a pas encore de toxogénine : toutes ces mutations se passent pendant les quinze jours d'incubation.

Donc, tant qu'il y a encore du poison dans l'organisme, et un peu de temps après que ce poison a disparu, il n'y a ni toxogénine, ni anaphylaxie. Dans le sang, le poison disparaît peu à peu. Or quand il a disparu, *mais seulement quand il a disparu*, il est remplacé par une autre substance, inoffensive en soi, mais qui devient offensive quand on la met en contact du poison primitif ; une *toxogénine*, qui engendre par réaction avec la toxine injectée une toxine différente plus active, une apotoxine.

En schématisant nous avons la succession suivante, un peu hypothétique, des phénomènes :

1° Toxine injectée dans le sang ;

2° Toxine disparaissant peu à peu ;

3° Après que la toxine a disparu, production d'une toxogénine ;

4° Toxogénine disparaissant à son tour et remplacée par une antitoxine.

A vrai dire, je n'ai pas pu observer encore la formation de cette antitoxine avec l'actino-congestine; mais avec la mytilo-congestine l'immunité, très incomplète d'ailleurs, est arrivée au 50e jour.

Le phénomène essentiel de l'anaphylaxie est donc le suivant :

Après injection à un chien normal d'une dose même très forte, les symptômes immédiats d'intoxication sont nuls. Un quart d'heure après l'injection, il y a diarrhée, coliques, ténesme rectal, mais c'est tout pendant douze à vingt-quatre heures.

Après injection à un chien anaphylactisé d'une dose même très faible, les symptômes d'intoxication sont foudroyants, immédiats et graves. Il suffit de quelques secondes pour voir apparaître le vomissement, la dyspnée, la stupeur, la paraplégie, l'insensibilité complète.

Pour bien établir cette différence par un exemple, je citerai l'expérience suivante (faite devant MM. Marfan, Ed. Lesné, Lemaire, Le Play, etc.).

Le 4 avril on injecte à *Hippocrate* (10k,300), de 5 heures à 5h,10, la quantité très considérable de 170 c. c. de la solution à 5 0/00, soit 0gr,85 d'actino-congestine, soit 0gr,083 par kil. Nul phénomène. Il n'y a même pas de diarrhée. Le chien, détaché, regagne alertement et gaiement sa niche. A 6 heures, il est triste, a un peu d'écume à la gueule ; mais en somme il n'est pas très malade.

(Le lendemain il est bien portant, et sa température est de 38°,5.)

Le même jour, à 3 h. 52, on injecte à *Irénée* (10k,100), injecté 56 jours auparavant, 2 c. c. de la même solution, soit 0gr,001 par kil. *Aussitôt* il fait des efforts de vomissement et a du ténesme rectal. On injecte à 3 h. 54 encore 2c. c.,

soit encore $0^{gr},001$ par kil. Alors *Irénée* paraît très malade. On le détache. Il ne peut plus se tenir debout. Il ne réagit pas quand on lui pince fortement les pattes. Cécité psychique. Respiration profonde et laborieuse. Efforts de défécation. Les yeux sont hagards. Il ne paraît pas voir ce qui est autour de lui.

On injecte encore $0^{gr},01$ de substance, ce qui ne change pas son état.

A 6 heures il se relève péniblement et peut à peine se tenir debout.

Il meurt dans la nuit.

Ainsi, le caractère de l'anaphylaxie est de déterminer des accidents *immédiats*, *foudroyants*, alors que des doses cent fois plus fortes ne pourraient pas produire le même effet sur un chien normal.

Donc on est amené à conclure formellement ceci : c'est que le *poison qui détermine ces accidents foudroyants n'est pas la congestine*. En outre, ce *poison n'existe pas dans le sang*, puisque les animaux anaphylactisés ne sont pas malades.

Donc c'est un poison nouveau qui résulte de l'action de la congestine sur une substance existant déjà chez les animaux anaphylactisés. C'est pourquoi j'ai proposé d'appeler *toxogénine* cette substance des animaux anaphylactisés.

Pour prendre une comparaison qui rendra le phénomène très clair : l'amygdaline est inoffensive ; l'émulsine est inoffensive. Mais, si l'on injecte ces deux substances en même temps, il se formera des composés cyanés qui seront immédiatement mortels.

On peut comparer l'amygdaline à la congestine. Injectée à un animal normal, elle n'est pas offensive, ou à peine; mais si on l'injecte à un animal ayant de l'émulsine dans son sang (*toxogénine*), l'injection d'amygdaline sera suivie immédiatement d'accidents toxiques foudroyants.

Les expériences suivantes établissent nettement qu'il se

produit une toxogénine différente du poison primitif, non toxique par elle-même, et que cette toxogénine existe dans le sang.

Dans mon précédent mémoire j'avais indiqué le fait (p. 516). Mais je n'avais pas pu, comme je le puis maintenant, en déterminer les conditions.

Disons tout d'abord que, si l'on injecte du sérum de chien normal, on ne paraît pas modifier la réaction ultérieure à l'actino-congestine (*Rhadamante*, *Chrysostoma*, *Thraséasa*).

NOMS.	COMBIEN D'HEURES entre l'injection de sérum et l'injection d'actino-congestine ?	QUANTITÉ de SÉRUM par kil. en c. c.	DOSE de L'ACTINO-CONGESTINE injectée, en centigr. par kil.	COMBIEN DE TEMPS, en jours, entre l'injection anaphylactisante du 1er chien et la prise de sang ?	SORT de L'ANIMAL (survie ou mort en combien d'heures ?)
Eustrate. .	2	10,0	5,5	21	M. 36
Aristée . .	24	10,3	4,0	12	Survie.
Erostrata.	24	2,6	3,9	22	—
Euménide.	48	12,1	5,4	16	M. 60
Philothée.	48	4,5	5,0	21	M. 12
Eaque. . .	48	29,0	4,1	17	M. 84
Alcyon . .	144	2,6	4,0	22	Survie.
Nicomède.	312	19,6	3,5	39	M. 20
Hécube . .	496	24,8	2,4	50	M. 104

En étudiant ce tableau on peut constater quelques faits bien intéressants.

Sur neuf chiens injectés et ayant reçu des doses de congestine qui ne déterminent pas la mort chez les chiens normaux (pour lesquels la dose toxique est 7,8), il y a eu, en chiffres bruts, six morts, soit une mortalité de 66 0/0. Mais en réalité la mortalité doit être évaluée à 100 0/0.

En effet, il est nécessaire — si l'hypothèse d'une toxogénine est vraie — qu'il en soit injecté une quantité suffisante. Or, sur les neuf chiens ayant reçu du sérum anaphylactisant, il y en a deux qui n'en ont reçu qu'une très faible

quantité, probablement trop faible (*Érostrata*; 2 cc. 6. *Alcyon*; 2 cc. 6 par kil.). Ces deux chiens ont survécu à l'injection de congestine. Donc il est probable que l'action de la toxogénine n'est pas tout à fait comparable aux actions diastasiques pour lesquelles une dose minimale est suffisante, mais qu'il s'agit là d'une substance toxinogène qui doit être injectée en quantité appréciable pour produire une action toxique.

Si, de même que *Érostrata* et *Alcyon*, *Aristée* a survécu, c'est qu'il a reçu du sérum d'un animal imparfaitement anaphylactisé; car il n'y avait que 12 jours que ce chien avait reçu l'injection de congestine, et nous avons vu qu'au bout de 12 jours l'anaphylaxie existe à peine : la période d'incubation nécessaire au développement de la toxogénine n'est pas achevée encore.

Aussi pourrons-nous conclure que la mort est fatale après des doses de 3, 4 ou 5 centigr. de congestine injectées à des animaux ayant reçu au préalable une injection de sérum anaphylactisant.

En réalité les animaux ayant reçu ce sérum anaphylactisant se comportent à peu près comme les animaux anaphylactisés, à l'intensité près des phénomènes. C'est-à-dire que la réaction à l'injection de congestine est violente et immédiate, et qu'il n'y a pas de période d'incubation.

Les expériences suivantes prouvent qu'il en est ainsi.

Eustrate, de 7^{k},3, a reçu à 5 heures du sérum de *Proserpine* (70 cc.), ce qui l'a rendu assez malade, contrairement à ce qu'on observe en général. Alors, à 6 h. 55, on fait l'injection de congestine. Après l'injection de 0,012 (par kil.) vomit. Respiration angoissée. État d'hypnose, presque de cécité psychique. Après une nouvelle injection de 0^{gr},012, il est dans un état comateux, ne cherche pas à se lever de la table, quoiqu'on l'ait détaché. Vomissements violents et douloureux. Fin de l'injection (0,055 par kil.) à 7 h. 9. Il est alors dans un état lamentable. Vomissements, diarrhée,

ténesme. Il peut à peine se tenir debout. Le lendemain il a du sang dans les fèces ; et il meurt 36 heures après l'injection.

Nicomède, de 6 kilos, a reçu il y a 13 jours 19 cc. 6 par kil. du sang de *Minos*. Après injection de $0^{gr},0037$ (par kil.) vomit. On continue l'injection, et on lui donne $0^{gr},035$ (par kil.). Alors, détaché, il présente des phénomènes de vomissements répétés, de défécation, et surtout une sorte d'ataxo-paraplégie du train postérieur. Il meurt dans la nuit.

Éaque, de $6^{k},2$, a reçu, il y a deux jours, le sérum de *Thalassa* (29 cc. par kil.). Il vomit après injection de $0^{gr},014$ (par kil.). Après injection de $0^{gr},041$, il paraît assez malade. Vomissements répétés, diarrhée séreuse, presque sanguinolente. Ténesme rectal intense.

Je pourrais donner le détail des autres observations, rappeler celle de *Diogène*, rapportée dans mon mémoire sur la mytilo-congestine, mais je pense que c'est assez pour prouver que le sérum des animaux anaphylactiques, quinze jours et même cinquante jours après l'injection de congestine, contient une substance qui n'est pas de la congestine, mais qui est une *toxogénine* capable de développer, par réaction avec la congestine même, une substance très toxique, une *apotoxine* (ἄπο, dérivant de).

Enfin on remarquera que la mort, chez les chiens ayant reçu du sérum, survient assez vite. Sur les 6 chiens du tableau III, la durée moyenne de la survie a été de 53 heures, tandis que pour *Pollux*, *Héliodora*, *Hippocrate* et *Alcide*, normaux qui avaient reçu des doses beaucoup plus fortes, la moyenne de la survie a été de 90 heures, c'est-à-dire deux fois plus longue.

Le fait essentiel, c'est que, si les animaux ont reçu dans les veines du sérum anaphylactisant, ils n'ont pas, comme après injection de congestine, une période d'incubation. C'est tout de suite que s'établit la sensibilité de l'animal au poison. Deux heures après que le sérum a été injecté (*Eustrate*), l'hypersensibilité anaphylactique est manifeste.

On comprend facilement cette absence d'une période d'incubation. Si, après injection de congestine, il faut attendre quinze jours pour que l'effet anaphylactique soit maximum, c'est que les cellules de l'organisme mettent un certain temps à fabriquer la toxogénine, laquelle, par réaction avec la congestine, va déterminer des accidents toxiques. Or, dans le sérum des animaux anaphylactisés, cette substance (la toxogénine) est fabriquée déjà. Par conséquent nulle période d'incubation n'est nécessaire. La réaction de la congestine injectée, quand on avait antérieurement injecté du sérum avec la congestine, est immédiate, instantanée.

Évidemment il eût été d'un grand intérêt de faire l'expérience *in vitro*, en mélangeant l'actino-congestine avec le sérum des chiens anaphylactisés, sérum qui contient la toxogénine. Mais je n'ai pas pu encore faire méthodiquement cette expérience ; car je ne disposais que d'une quantité de substance relatieement faible.

La seule tentative de ce genre est la suivante. *Actéon* (16 kil.) reçoit 48 cc. soit 6 cc. p. k. du sérum de *Chrysostoma*, injectée à l'actino-congestine 40 jours auparavant, et en même temps $0^{gr},015$ p. k. d'actino-congestine. Il n'est pas très malade, et ne présente comme unique phénomène qu'une très forte diarrhée.

D'autres expériences, qu'on trouvera indiquées au chap. IV, semblent prouver que la solution d'actino-congestine abandonnée à elle-même augmente de toxicité.

II. — *De la dose émétisante.*

L'étude de la dose *émétisante* a une très grande importance; car on peut ainsi établir une différence extrêmement nette, dès le début d'une expérience, entre les chiens normaux et les chiens anaphylactisés.

Voici d'abord comment se sont comportés, au point de vue du vomissement, les chiens normaux :

NORMAUX.	N'ONT PAS VOMI A LA DOSE DE [1]	NORMAUX.	N'ONT PAS VOMI A LA DOSE DE [1]
Pollux	9,1	*Teucer*	3,5
Héliodora	8,7	*Clitus*	3,5
Hippocrate	8,3	*Pygmalion*	3,1
Alcide	7,8	*Midas*	3,1
Proserpine	7,8	*Thrasymaque* . .	2,3
Porphyre	5,5	*Andromède* . . .	2,2
Protagoras	5,4	*Sapho*	2,2
Hippolyte	5,2	*Épictète*	1,8
Minos	4,8	*Thersite*	1,5
Euloge	4,5	*Actéon*	1,5
Lycidas	4,5	*Thésée*	1,3
Eudore	4,2	*Tertullia*	1,0
Strabon	4,2	*Perséphone*	1,0
Thalassa	4,1	*Astyanax*	1,0
Péléas	4,0	*Styx*	0,5

1. En centigrammes par kilogramme d'animal.

Pour étudier la dose émétisante minimale, il faut prendre des précautions spéciales, démuseler le chien sur lequel on expérimente et procéder à l'injection avec une grande lenteur, c'est-à-dire injecter la solution en mettant deux minutes d'intervalle entre chaque cc. injecté.

D'autre part, 4 chiens normaux ont vomi.

NORMAUX.	ONT VOMI A LA DOSE DE	NORMAUX.	ONT VOMI A LA DOSE DE
Parménide	4,4	*Amphitryon* . . .	0,38
Irénée	3,5	*Eucrate*	0,22

Ainsi, sur 34 chiens, avec des doses diverses, il n'y a eu vomissement que 4 fois, soit une proportion moindre de 12 0/0.

Les chiffres sont tout à fait différents sur les chiens anaphylactisés.

DURÉE (EN JOURS) DE L'ANAPHYLAXIE.	ANAPHYLACTISÉS.	N'ONT PAS VOMI A LA DOSE DE
11	*Styx*	1,0
12	*Parménide*	1,1
16	*Midas*	1,1
44	*Épictète*	3,1
76	*Eudore*	4,5
106	*Protagoras*	1,2

DURÉE (EN JOURS) de l'anaphylaxie.	ANAPHYLACTISÉS.	ONT VOMI A LA DOSE DE	SOIT 100 LA DOSE ÉMÉTISANTE, AVANT anaphylaxie [1], quelle a été la dose émétisante. après anaphylaxie ?
12	*Eucrate*	0,45	205
15	*Pygmalion*.. . . .	0,45	14,4
18	*Hippolyte*.	1,00	19,4
18	*Thésée*	0,12	10,8
23	*Sapho*	0,17	13,0
28	*Amphitryon* . . .	0,10	38
35	*Thersite*	0,14	10,8
35	*Proserpine*	0,32	2,4
45	*Rhadamante* . . .	0,13	3,1
50	*Clitus*	0,53	15,1
56	*Irénée*	0,10	2,9
62	*Thrasymaque*. . .	0,13	5,2
89	*Thalassa*	1,54	26
130	*Minos*	0,18	3,8
135	*Porphyre*.	0,68	12,1

1. Nous supposons — ce qui est tout à fait au détriment de l'idée d'une anaphylaxie, — que les chiens normaux auraient vomi, si la dose injectée avait été augmentée d'un centième.

On voit tout de suite que la proportion des chiens qui ont vomi est devenue tout à fait différente. Sur 19 chiens anaphylactisés, il y en a 14 qui ont vomi, soit 68 0/0.

Mais l'étude des chiffres de la dose émétisante, poussée un peu plus avant, donne des conclusions plus nettes encore.

En effet nous devons éliminer *Styx*, *Parménide*, *Eucrate*, qui ont été injectés avant le 13e jour, à un moment où l'anaphylaxie n'est pas établie encore. Nous pouvons aussi élimi-

ner *Thalassa*, *Eudore* et *Protagoras* qui ont subi la seconde injection après le 75e jour, alors que l'anaphylaxie avait probablement, au moins en partie, disparu. Il reste alors, outre les 11 chiens anaphylactisés ayant vomi, *Midas* et *Epictète* qui n'ont vomi, ni lorsqu'ils étaient normaux, ni lorsqu'ils étaient anaphylactisés. Nous supposerons que leur sensibilité au vomissement est restée la même, avant et après l'anaphylaxie = 100. Donc, en prenant la moyenne des onze chiens anaphylactisés entre le 17e et le 75e jour, on voit que, sur 11, un seul n'a pas vomi, soit 10 0/0, et que, si la dose émétisante pour ces 11 chiens normaux a été de 100, elle a été, pour ces mêmes chiens anaphylactisés, de 20,1.

Encore ce chiffre est-il absolument un maximum, puisque nous avons dû supposer, *ce qui n'est pas exact* et *ce qui est défavorable à notre hypothèse*, que les chiens normaux eussent vomi si la dose injectée eût été accrue d'un centième seulement[1].

En laissant de côté la statistique, on voit qu'en général, à dose de 7 c.c., les chiens normaux ne vomissent pas, tandis qu'après une anaphylaxie de 20 à 75 jours, en général ils vomissent à la dose 0 c. c. 15, c'est-à-dire à une dose 50 fois plus faible. Rien ne peut mieux démontrer l'intensité du phénomène de l'anaphylaxie.

J'ai aussi étudié l'influence des injections successives sur la dose émétisante, mais il n'y a que peu d'expériences sur ce point.

Parménide a reçu 4 injections successives :

1. Par l'étude de la mytilo-congestine nous étions arrivés à un résultat absolument analogue, et nous avions formulé cette conclusion que, dans les 30 premiers jours qui suivent la première injection, les chiens vomissent après injection d'une dose qui n'est que le 5e de la dose émétisante primitive ; mais avec l'actino-congestine, la période anaphylactique commence plus tardivement, vers le 16e jour, et elle se prolonge sans diminuer, au moins jusqu'au 75e jour, si l'on ne prend, pour la juger, que l'étude de la dose émétisante. Du 75e au 140e jour, elle paraît persister encore (*Protagoras*, *Porphyre*, *Minos*).

1°	A vomi à 4,4
2° 12ᵉ jour. . .	N'a pas vomi à 1,1
3° 66ᵉ — . . .	A vomi à 0,8
4° 91ᵉ — . . .	N'a pas vomi à 2,6

Nous pouvons en conclure que l'anaphylaxie est plus marquée au 66ᵉ jour qu'au 12ᵉ ou au 91ᵉ jour.

Midas a reçu aussi 4 injections :

1°	N'a pas vomi à 3,1
2° 16ᵉ jour. . .	N'a pas vomi à 1,1
3° 49ᵉ — . . .	A vomi à 0,48
4° 65ᵉ — . . .	A vomi à 1,97

Ainsi, au 65ᵉ jour, l'anaphylaxie était déjà en déclin relativement au 49ᵉ jour.

Protagoras a reçu 3 injections :

1°	N'a pas vomi à 5,4
2° 106ᵉ jour. . .	N'a pas vomi à 1,2
3° 139ᵉ — . . .	A vomi à 0,7

Donc il est évident que, même au 135ᵉ jour, l'anaphylaxie n'a pas disparu. En effet, au 130ᵉ jour, *Minos*, qui n'avait pas vomi pour la dose première à 4.8, a vomi, pour la dose seconde, à 0,18; *Porphyre*, au 135ᵉ d'anaphylaxie, qui n'avait pas vomi pour la dose première à 5.5, a vomi, pour la dose seconde, à 0.68.

D'ailleurs, en sériant les chiens d'après la date de l'anaphylaxie, on voit bien : 1° qu'il faut un certain temps pour que l'anaphylaxie s'établisse, 15 jours; 2° que vers le 70ᵉ jour l'anaphylaxie commence à diminuer, mais à diminuer sans disparaître (voir tableau p. 462).

Donc, par l'étude seule de la dose émétisante minimale, nous voyons que l'anaphylaxie ne s'établit complètement que vers le 16ᵉ jour, et qu'elle commence à décroître vers le 65ᵉ jour.

Cette période est un peu différente de celle de la mytilo-congestine; car c'est à partir du 30ᵉ et non du 65ᵉ jour que

	LA DOSE ÉMÉTISANTE a été de 100, avant l'anaphylaxie : après anaphylaxie, elle a été de :		LA DOSE ÉMÉTISANTE a été de 100, avant l'anaphylaxie : après anaphylaxie, elle a été de :
	GROUPE I. — DU 10e AU 16e JOUR.		
Styx	100	*Pygmalion*. . . .	14
Parménide.	100	*Eucrate*	205
Midas.	100	MOYENNE = 80	
	GROUPE II. — DU 18e AU 62e JOUR.		
18 *Hippolyte*. . . .	19	45 *Rhadamante*. .	3,1
18 *Thésée*.	11	44 *Épictète*. . . .	100
23 *Sapho*	13	50 *Clitus*.	15,1
28 *Amphitryon*. . .	38	56 *Irénée*.	2,9
35 *Thersite*	11	62 *Thrasymaque* .	5,2
35 *Proserpine*. . .	2,4	MOYENNE = 20	
	GROUPE III. — DU 76e AU 106e JOUR.		
76 *Eudore*.	100	106 *Protagoras*. .	100
89 *Thalassa*. . . .	26	MOYENNE = 75	

1. Il faut éliminer de la moyenne le chien *Eucrate* qui, par une exception que je ne m'explique pas, a vomi, étant normal, à la dose de 0,22.

l'anaphylaxie par la mytilo-congestine commence à décroître.

On verra plus loin que les injections de sérum des animaux anaphylactisés, ainsi que je l'avais indiqué dans mon mémoire de 1907 (p. 516), provoquent l'anaphylaxie. C'est ce que montre en toute netteté l'étude de la dose émétisante (voir tableau page 463).

Par conséquent, sur 9 chiens ayant reçu du sérum anaphylactique, il y en a 7 qui ont vomi, soit 78 0/0. Encore, pour les 2 chiens qui n'ont pas vomi, peut-on remarquer que *Hécube* n'a été injectée que 19 jours après l'injection de sérum anaphylactique, et que *Érostrata* avait

Chiens ayant reçu injection de sérum anaphylactisant.

DOSE de SÉRUM par kilo en c.c.	ANAPHYLACTISÉS.	COMBIEN DE JOURS après cette injection de sérum ?	DOSE ÉMÉTISANTE absolue.	OBSERVATIONS.
10	*Eustrate*	0,1	1,68	(Ont vomi.)
29	*Eaque*	2,0	1,50	
4,5	*Philotée*	2,0	1,05	
12,1	*Euménide*.	2,0	0,7	
10	*Aristée*.	1,0	1,8	
2,6	*Alcyon*.	6	1,35	
19,6	*Nicomède*.	13,0	0.4	
26	*Érostrata*	1	3,9	(N'ont pas vomi.)
25	*Hécube*	19	2,3	

reçu une quantité minime de sérum, soit 2 c.c. 6 par kilog.

Or, nous avons vu qu'en général, la dose émétisante est supérieure à 7 pour les chiens normaux. Nous voyons alors que, pour les chiens ayant reçu du sérum anaphylactisant, elle est de 1,2 environ.

Ce qui nous donne, en résumé, les chiffres suivants pour la dose émétisante :

Chiens normaux.	7
Chiens anaphylactisés (du 17ᵉ au 65ᵉ jour). . .	0,15
Chiens ayant reçu du sérum anaphylactique. .	1,2

Il semble que la démonstration soit faite que le sérum des chiens anaphylactisés contient la substance anaphylactisante.

Par comparaison, j'ai injecté à des chiens normaux du sérum de chien normal, et, naturellement, leur sensibilité à l'actino-congestine ne s'est pas trouvée modifiée.

Rhadamante, *Thraséasa* et *Chrysostoma* n'ont pas vomi aux doses de 4,05; 4,40; 4,10.

Ainsi l'étude de la dose émétisante confirme absolument tous les faits que nous avions observés par l'étude de la dose toxique, à savoir :

1° Qu'il y a une période d'incubation pour formation de la toxogénine;

2° Que cette toxogénine a beaucoup diminué au bout de 80 jours environ;

3° Qu'elle existe dans le sérum des chiens anaphylactisés, et, par conséquent, que l'injection de ce sérum (contenant de la toxogénine) doit produire et produit l'anaphylaxie.

III. — DES TRANSFORMATIONS DE L'ACTINO-CONGESTINE *in vitro*.

Les faits que je vais maintenant exposer n'ont pas le caractère de certitude de ceux que j'ai indiqués dans les précédents chapitres, car les expériences ne sont pas terminées encore, et il s'agit de données assez nouvelles pour exiger encore un supplément, sinon de démonstration, au moins d'explication.

Ainsi que je l'ai dit, l'actino-congestine, préparée à l'état de poudre sèche, était, dans la plupart de mes expériences, immédiatement avant l'injection dissoute dans la quantité convenable d'eau.

Mais, dans certains cas, ayant préparé une quantité de dissolution plus grande qu'il n'était nécessaire, et ne voulant pas perdre ce produit précieux, j'attendais quelques jours pour faire l'injection. J'avais soin d'ailleurs (en hiver) de laisser la solution au froid; et comme la quantité de fluorure de sodium, très puissant antiseptique, était de 2 0/0 environ, que, d'ailleurs, il n'y avait ni trouble de la solution ni odeur, je peux supposer que les altérations microbiennes étaient nulles ou à peu près.

D'ailleurs, on sait que les chiens sont absolument résistants aux injections de liquides, même très altérés par la putréfaction et les microbes. Il est difficile de produire chez eux, par des injections de microbes banaux, un phénomène morbide quelconque, de sorte qu'il me paraît peu vraisem-

blable d'admettre que cette solution, en apparence non altérée microbiquement, était microbiquement pathogène.

Pourtant elle s'est montrée assez toxique, comme l'indiquent les expériences suivantes :

Si l'on se reporte, en effet, au tableau où sont indiqués les résultats de toutes les expériences, on verra qu'il y a eu, pour des doses inférieures à 7.8, mort de quelques animaux seulement.

Lycidas.	4,5 M. en 132	heures.
Euloge.	4,5 M. en 110	—
Péléas.	4,0 M. en 68	—
Tertullia.	1,0 M. en 333	—
Perséphone. . . .	1,0 M. en 336	—

Or, de ces 5 chiens, 3 ont été injectés (et *Perséphone* intentionnellement) par une solution ancienne. (*Lycidas*, *Tertullia*, *Perséphone*.) De sorte qu'il n'y a eu vraiment de mortalité, avec des doses inférieures à 7.8, que pour 2 chiens sur 26.

Ce qui doit nous confirmer dans cette opinion, c'est que nuls autres chiens n'ont été injectés avec cette solution ancienne. Tous les chiens injectés avec la solution ancienne ont péri à la dose de 1. Aucun chien injecté avec la solution fraîche n'est mort pour une dose inférieure à 4.

J'ajouterai que cette solution ancienne, injectée à *Tertullia* le 5 février, a été aussi injectée à *Admète* le même jour, non plus dans les veines, mais dans le péritoine, à la dose de 0 c. c. 86, c'est-à-dire à une dose très faible. Or *Admète* est mort 11 jours après, *mais il n'y avait pas trace de péritonite*. Il est vrai que je n'ai pas d'autre expérience qui me permette de déterminer les effets, lointains ou immédiats, de l'injection péritonéale.

Alors j'ai voulu chercher à savoir si je ne pourrais pas, en présence d'un excès de substances antiseptiques qui n'agissent pas sur les phénomènes diastasiques, reproduire cette expérience.

Une solution d'actino-congestine a été pendant 2 jours mise à l'étuve en présence de benzine et de chloroforme[1], puis elle a été injectée à *Andromède* à la dose de 2,2 et n'a pas déterminé d'accidents.

D'autre part, du sérum de cheval normal a été mélangé à de l'actino-congestine, avec benzine et chloroforme, et est resté pendant 10 jours à l'étuve. La solution, purgée de chloroforme et de benzine, a été injectée à *Coclès* à la dose de 4,7, et n'a pas provoqué d'accidents.

Mais ces faits ne peuvent entraîner l'absolue conviction; car il est fort possible que le chloroforme et la benzine aient ralenti et entravé, contrairement à l'opinion générale, l'action des diastases; car je persiste à supposer que, si les solutions anciennes ont déterminé la mort chez *Tertullia* et *Perséphone*, ce n'est pas par l'effet d'actions microbiennes.

IV. — DE QUELQUES PHÉNOMÈNES MORBIDES DÉTERMINÉS PAR L'ACTINO-CONGESTINE.

L'injection de ce poison anaphylactisant provoque une véritable maladie, qui peut se terminer, soit par la guérison soit par la mort.

Les phénomènes essentiels, c'est un rapide amaigrissement avec hématurie, diarrhée sanglante, état demi-comateux, et hypothermie.

1° *Hypothermie.*

Pollux, injecté le 27 novembre, meurt le 1er décembre à 1 h. 30.

T. finale = 24°,2

1. J'ai montré ailleurs (*Bullet. de la Soc. de Biologie*, 1904, 216-221) que pour obtenir avec la benzine et le chloroforme des effets antiseptiques certains et puissants, il convient de mettre non pas benzine *ou* chloroforme, mais benzine *et* chloroforme, dans les proportions de 4 de benzine et 1 de chloroforme, ce qui constitue un liquide de même densité que l'eau, et par conséquent pouvant rester assez longtemps en émulsion dans les liquides visqueux.

Héliodora, injectée le 14 décembre, présente la courbe thermique suivante :

15	décembre	= 35°,5
16	—	= 35°
17	—	= 32°,5

Hippocrate, injecté le 4 avril :

5	avril	= 38°,8
6	—	= 38°,5
7	—	= 37°,5
8	—	= 36°,2

Le 8 avril, mourant, il est sacrifié par hémorragie.

Messaline, injectée avec une autre actino-congestine (préparée par la glycérine) le 2 avril :

3	avril	= 38°,5
4	—	= 37°,7
5	—	= 36°,8
6	—	= 36°,1

Le 6 avril, est mourante, et sacrifiée par hémorragie.

Clitus reçoit une injection seconde, anaphylactique, le 3 février :

4	février	= 37°,1
5	—	= 36°,1
6	—	= 36°,1
7	—	= 36°,2
8	—	= 36°,0
9	—	= 36°,0
10	—	= 35°,9
11	—	= 35°,7
12	—	= 28°,0

Meurt le 12 février à 5 heures.

Lycidas est mort à 33° ; *Eaque* est mort à 25° ; *Amphitryon* à 32° ; *Nicomède*, à 33° ; *Strabon*, à 30° ; *Alcide*, à 32°,9.

Même chez les chiens qui doivent survivre, la température baisse quelquefois beaucoup. (Il est inutile de rappeler

ici que la température moyenne du chien est voisine de 39°. En hiver, chez des chiens laissés à l'air libre, elle est un peu inférieure ou égale à 38°,4.)

Ainsi, *Protagoras*, dont, par ailleurs, l'observation détaillée a été prise (elle sera donnée ultérieurement au point de vue du métabolisme azoté), injecté le 20 décembre, a donné la courbe suivante :

21	décembre	= 37°,5
22	—	= 37°,5
23	—	= 38°,0
24	—	= 37°,7
25	—	= 38°
26	—	= 37°
27	—	= 37°,7
28	—	= 37°,7
29	—	= 36°,2
30	—	= 35°,5
31	—	= 38°

Épictète, le lendemain de l'injection, a 37°,2. *Aristée* (par une température extérieure de — 10°) a le 4e jour, 37°,5. *Sapho*, le lendemain de l'injection, a 35°,2.

Cette hypothermie est l'indice d'une dénutrition profonde ou, ce qui revient à peu près au même, d'une altération profonde des centres nerveux.

2° *Amaigrissement et dénutrition.* — Quand la dose est forte, l'animal est dans un état de prostration et de torpeur qui ne lui permet pas de s'alimenter, et alors il maigrit très rapidement. Cette dénutrition est plus intense que chez l'animal en inanition : elle peut être dans certains cas de 2 0/0 par jour, et même davantage.

Mais ce qui est intéressant à constater, c'est que, même alors que l'animal continue à manger, il s'amaigrit par une dénutrition rapide et progressive, qui ne se termine que très tardivement. Au 50e jour, il y a encore une perte de 15 0/0 environ — ce qui est considérable — par rapport au poids primitif.

	POIDS au DÉBUT = 100.	JOURS APRÈS L'INJECTION					
		10	20	30	4	50	60
Protagoras	100	72	84	83	83	91	96
Proserpine	100	73	87	»	»	»	»
Irénée.	100	83	73	76	77	77	»
Amphitryon. . . .	100	83	83	83	»	»	»
Clitus.	100	92	84	88	85	85	»
Rhadamante. . . .	100	90	92	92	88	»	»
Thrasymaque.. . .	100	93	77	76	81	71	»
MOYENNE . . .	100	83	83	83	83	81	»

Ces faits doivent être retenus, ils nous prouvent que dans les 10 premiers jours le poids baisse de 17 0/0 environ, et que cette décroissance n'augmente plus, sans que, pourtant, pendant les 40 jours qui suivent, l'animal puisse retrouver son poids primitif.

Aussi bien, quoique étant en bonne santé apparente, les chiens anaphylactisés, c'est-à-dire ayant de la toxogénine dans le sang, ne peuvent-ils être regardés comme absolument normaux. Tant qu'ils ont de la toxogénine, encore que toutes les apparences de la santé soient là, ils ne sont pas rétablis encore, et ne sont pas revenus à leur poids initial.

3° *Autres phénomènes d'intoxication.* — Le symptôme constant de l'intoxication par la congestine, même lorsque la dose est faible, même lorsque les chiens sont normaux, c'est la diarrhée avec congestion intestinale intense. Cette congestion va souvent jusqu'à l'hémorragie intestinale. Même les chiens qui doivent guérir ont assez souvent pendant plusieurs jours une diarrhée sanglante.

Dans quelques cas, à l'autopsie, on trouve les lymphatiques du mésentère gorgés de sang. Par suite de l'activité de la résorption du sang intestinal, l'intestin grêle est vide; mais il y a du sang dans le gros intestin. Pourtant en général, on trouve l'intestin grêle absolument tapissé d'une couche de sang.

L'hématurie est fréquente, et on l'observe même chez les chiens qui guérissent (*Actéon*).

Si l'on saigne un animal mourant, refroidi, et respirant à peine, on ne peut retirer que très peu de sang par la fémorale ou la carotide : le sang se coagule mal et ne donne qu'une quantité de sérum tellement faible, qu'il faut laver le caillot avec une petite quantité de sérum artificiel pour obtenir une masse appréciable de liquide. Or il m'a paru que ce sang est *très toxique.*

Les expériences suivantes sont tout à fait caractéristiques :

Le 3 mars. *Strabon* est mourant et sa température est de 24°. Alors on lui prend son sang, et on le sacrifie par hémorragie. Le sérum (50 cc. est injecté, le 4 mars, à *Polycarpe* meurt dans la nuit du 7 au 8 mars (84 heures de survie).

Le 8 avril, *Hippocrate* est mourant. A 3 heures sa température est de 36°,2 : il y a une hémorragie. Le lendemain 9 avril, on ne peut recueillir que 13 cc. de sérum, quoiqu'il y ait environ 225 cc. de sang ; car le sang s'est coagulé en masse, sans exsudation de sérum. On agite le caillot avec du sérum artificiel, et on injecte, outre les 13 cc. de sérum, 107 cc. de sérum artificiel agité avec le caillot, le 9 avril, à *Eumène* (de 7 kil. 9). Nul accident immédiat ; mais le 14 avril, *Eumène* est mourant (température = 32°,7).

Messaline a reçu le 2 avril 0gr,043 (par kilogramme) de l'actino-congestine à la glycérine. Le lendemain elle n'est pas très malade (température = 38°,5), Mais le 6 avril, elle est mourante (température = 34°,2). Alors on la sacrifie et on recueille son sang. On n'obtient que 21 cc. de sérum, quoiqu'il y ait environ 125 cc. de sang ; car le sang se coagule mal, sans exsudation de sérum. On agite le caillot avec du sérum artificiel, et on injecte, outre les 21 cc. de sérum, 125 cc. de sérum artificiel agité avec le caillot, à *Esculape* de 6 kil. 50.

Or, l'expérience d'anaphylaxie faite sur *Esculape* le

15 mai, prouve qu'il était anaphylactisé: car il meurt en moins de 24 heures, après l'injection de 0gr,027 (par kilogramme), et il vomit à la dose de 0gr,0034 (par kilogramme).

CONCLUSION : THÉORIE.

Nous devons maintenant essayer de dégager les lois générales qui résultent de ces faits.

Ce qui est d'abord tout à fait évident, c'est que l'organisme des animaux injectés à la congestine fabrique une substance spéciale tout à fait différente d'une antitoxi substance que je propose d'appeler *toxogénine*.

Quoique assurément cette substance n'ait pas pu être isolée, elle a cependant certains caractères bien nets qui permettent de déterminer les conditions de sa formation et ses effets physiologiques.

Les caractères que je donnerai ici s'appliquent évidemment à la toxogénine du poison des actinies; mais il est probable que, pour beaucoup de poisons (et spécialement les poisons anaphylactisants), ces lois sont générales.

1° La toxogénine est inoffensive, puisque les chiens anaphylactisés ont toutes les apparences de la santé et que leur sang, injecté à des chiens normaux, n'est pas offensif;

2° Cette toxogénine inoffensive a l'étrange propriété de développer un poison par réaction avec la congestine; car, si l'on injecte de la congestine soit à un chien anaphylactisé, soit à un chien ayant reçu du sérum de chien anaphylactisé, l'animal ainsi traité meurt très vite. Tout se passe comme si l'on avait la réaction suivante.

Toxogénine + Congestine = Apotoxine.

Ainsi, pour déterminer les accidents immédiats, soudains de coma, de dyspnée, de paraplégie et d'insensibilité, tous phénomènes de l'intoxication du système nerveux, deux substances sont-elles nécessaires et suffisantes : 1° la *toxogénine*,

qui se trouve dans le sang 15 ou 30 jours après injection de congestine ; 2° la *congestine* qu'on injecte 15 ou 30 jours après l'injection première. De même que pour l'intoxication cyanhydrique, il faut que l'amygdaline et l'émulsine réagissent l'une sur l'autre. C'est la seule explication rationnelle qu'on puisse donner de l'anaphylaxie ;

3° La toxogénine ne se produit pas immédiatement. Elle ne se forme qu'après une période d'incubation assez longue. Quoiqu'il soit difficile de préciser les jours, on peut admettre qu'elle commence à se former au 6e jour (expérience sur *Plaute*) et qu'elle continue à croître jusqu'au 25e jour (*Sapho*). Elle commence à diminuer vers le 75e jour (*Eudore*). Elle a notablement diminué vers le 106e jour (*Protagoras*). Mais elle n'a pas disparu, même au 135e jour (*Porphyre*). Il y a donc une période d'incubation (25 jours); une période d'état (50); une période de déclin (50 jours). Ces chiffres, si approximatifs qu'ils soient, permettent pourtant de se faire une bonne idée du phénomène.

Nous dirons donc que la toxogénine (des actinies) se forme en 25 jours, persiste sans diminuer pendant 40 jours, et n'a pas disparu au 135e jour;

4° Comme il ne peut y avoir en même temps dans le sang toxogénine et congestine sans phénomènes graves, il s'ensuit que, chez les animaux qui doivent guérir, il ne peut y avoir en même temps toxogénine et congestine, de sorte que la toxogénine ne peut commencer à apparaître, vers le 12e jour, que quand il n'y a plus de congestine dans le sang. En effet, si, 12 jours après une injection de congestine, j'injecte une dose faible de congestine 0gr,001 (par kilogramme), immédiatement le vomissement apparaît, avec des phénomènes graves. Donc certainement il restait dans le sang de ce chien moins de 0gr,001 de congestine;

5° L'expérience ingénieuse proposée par Roux, de donner de l'éther pour supprimer les effets de l'anaphylaxie prouve formellement que l'apotoxine (résultant de l'action

de la congestine sur la toxogénine) est un poison du système nerveux; car les anesthésiques, comme on sait, empêchent les autres poisons d'agir sur le système nerveux. Un animal chloralisé ne peut plus être empoisonné par la cocaïne, la strychnine et les sels ammoniacaux;

6° Quoique la toxogénine existe dans le sérum, il n'est pas probable que le sérum la contienne toute; car les animaux injectés même avec beaucoup de sérum toxogénique ne présentent jamais les accidents foudroyants, immédiats, des animaux anaphylactisés. Provisoirement nous supposerons que la toxogénine existe dans les cellules nerveuses; celles-ci, étant imbibées de toxogénine, réagissant immédiatement à l'action de la congestine injectée dans le sang, absolument comme des cellules imprégnées de phénolphtaléine réagiraient par une coloration rouge à une injection de soude dans le sang.

Mais, si la dose est petite, cet effet foudroyant se dissipe assez vite; et d'autres symptômes, plus lents, au bout de quelques heures se produisent (congestion de l'intestin, selles sanglantes, etc.) qui indiquent la généralisalion de l'action toxique à d'autres cellules que les cellules nerveuses de l'axe encéphalo-médullaire. Aussi bien pourrons-nous admettre que la toxogénine est diffusée dans toutes les cellules de l'organisme, mais qu'elle s'est surtout localisée dans les cellules médullaires et cérébrales, d'ailleurs plus sensibles que toutes les autres à l'action des poisons;

7° La relation entre la toxogénine et l'antitoxine reste à établir. Avec le poison des actinies je n'ai pas pu déceler encore nettement une antitoxine, mais ce que j'ai vu sur la mytilo-congestine me permet de supposer que l'antitoxine se développe parallèlement à la toxogénine, de sorte que, lorsque la toxogénine a disparu, c'est l'antitoxine qui a pris sa place;

8° Il est probable, quoique les expériences ne soient pas absolument démonstratives sur ce point, que la congestine

in vitro, en solution, peut se transformer et donner de la toxogénine ; ou tout au moins qu'elle devient plus toxique *in vitro*, comme si les transformations successives qu'elle subit dans l'organisme pouvaient se produire *in vitro*.

3° DE L'ANAPHYLAXIE DANS L'INTOXICATION PAR LA COCAINE

I. — MÉTHODE GÉNÉRALE.

J'ai essayé de voir sur des chiens quels étaient les effets de l'apomorphine injectée à diverses reprises[1]. Il serait en effet très important de vérifier, avec des poisons cristallisables, et de pureté chimique irréprochable, les phénomènes d'anaphylaxie que j'ai démontrés pour des poisons animaux, de pureté toujours problématique, tels que la congestine extraite des actinies ou des moules. Mais l'apomorphine ne m'a donné que des résultats assez médiocres. Aussi ai-je pensé à étudier la cocaïne, d'autant plus qu'Aducco avait noté l'action plus intense de la cocaïne quand on en répète l'administration à court intervalle[2]. Mais il n'a pas décidé la question de savoir si cette action plus intense dépendait d'une accumulation de la substance toxique dans l'organisme.

Pour cette étude toxicologique j'ai pris la voie péritonéale. Et en effet l'injection d'une solution récemment préparée, chlorhydrate de cocaïne à 1 gr. de 100, ne provoque jamais d'accidents péritonéaux. On peut graduer la dose injectée avec une très grande précision.

Il s'agissait d'abord de déterminer exactement la dose

(1) *Anaphylaxie par injections d'apomorphine*. Bull. de la Soc. de Biologie, 1905, I, 955.

(2) *Arch. it. de Biol.*, 1894, XX, 32-43.

toxique. Or la cocaïne a cet avantage de permettre l'établissement de deux étapes pour ainsi dire dans la dose toxique; la dose convulsive, et la dose mortelle. Je rappellerai qu'en étudiant l'apomorphine, j'ai pris pour type de son action la dose émétisante, distincte de la dose mortelle, et qu'on peut caractériser avec une extrême précision.

Mes expériences ont été faites sur des lapins et des cobayes. Les chiffres que je donne se rapportent tous à un kilogr. du poids de l'animal.

Les effets de la cocaïne injectée dans le péritoine sont rapides. Chez le lapin, les convulsions (si elles doivent se produire) se manifestent au plus tard 8 minutes après l'injection. Mais le plus souvent elles éclatent plus tôt : 4 ou 5 ou 6 minutes après que l'injection a été terminée. Dans certains cas même, c'est au bout de 1′ 30″. En général, quand il s'agit de comparer sur des lapins différents l'effet d'une même dose, la mort survient dans les cas où les convulsions se sont plus rapidement produites, soit parce que l'absorption du poison par le péritoine a été plus active, et n'a pas permis une graduelle élimination, soit parce que la susceptibilité de l'animal était plus grande.

Jamais je n'ai observé de convulsions chez les lapins qui, au bout de 8 minutes, n'en avaient pas encore présenté.

Ces convulsions, parfois extrêmement violentes, ne se terminent pas toujours par la mort. Au bout de 20 à 35 minutes, peu à peu l'animal reprend son équilibre, et se rétablit complètement. Mais dans d'autres cas, et, bien entendu, selon la dose, il se produit une dernière convulsion très violente; la respiration ne se fait plus, et l'asphyxie cardiaque entraîne l'arrêt du cœur.

Il est très rare que, lorsque les convulsions ont cessé, l'animal ne se rétablisse pas complètement. Il est plus rare encore (je ne l'ai observé qu'une fois) que le lapin meure dans la nuit qui suit l'injection, sans avoir présenté de crises convulsives.

Chez les cobayes les phénomènes sont les mêmes; mais avec quelques nuances dans le processus toxique. Les convulsions se produisent un peu plus tardivement; en général 7 ou 8 minutes après l'injection. Quelquefois même c'est seulement au bout de 16 minutes qu'il y a de vraies convulsions. Elles sont précédées par un état de réflectivité exagérée qui dure quelques minutes, avant que la crise convulsive, qui met l'animal sur le flanc, et précipite sa respiration, ait nettement apparu.

Les convulsions du cobaye, plus tardivement apparues, sont aussi plus lentes à disparaître. Il faut souvent attendre une heure pour que le cobaye convulsé ait repris son équilibre.

Enfin, plus souvent que chez le lapin, la convulsion se termine par la mort. L'écart entre la dose convulsive et la dose toxique est moindre chez le cobaye que chez le lapin.

Les effets sur la nutrition générale sont très différents. Les lapins supportent très bien l'injection de cocaïne dans le péritoine ; ils continuent les jours suivants à manger et à augmenter de poids, tandis que les cobayes dépérissent.

Voici les poids, rapportés au poids initial = 100 de cinq lapins, pesés de 5 jours en 5 jours.

Lapins.

Injection de cocaïne au premier jour.

	N° 1.	N° 2.	N° 3.	N° 4.	N° 5.	Moyenne.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
1er jour.	100	100	100	100	100	100
5e —	126	112	111	104	109	112
10e —	133	123	118	115	114	121
15e —	144	135	129	119	121	130
Poids primitif absolu.	720	880	1 135	1 635	1 335	»

Il est vrai que ces lapins n'étaient pas adultes; mais les cobayes ne l'étaient pas non plus.

Cobayes.

Injection de cocaïne au premier jour.

	N° 1.	N° 2.	N° 3.	N° 4.	N° 5.	Moyenne.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
1er jour.	100	100	100	100	100	100
5e —	95	93	98	80	96	92
10e —	92	93	94	76	90	89
15e —	82	92	89	72	84	83
Poids primitif absolu.	510	565	475	720	480	»

On remarquera que, même du 10e au 15e jour, la perte de poids s'accentue chez le cobaye, ce qui semble indiquer que les phénomènes d'intoxication sont moins simples qu'on est tenté de croire, et qu'il se passe sans doute dans l'organisme de profondes modifications dont nous ne pouvons saisir que quelques apparences.

II. — EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Il s'agissait d'abord de déterminer exactement la dose mortelle et la dose convulsivante.

Lapins.

Dose (en gr. par kil.).			Dose (en gr. par kil.).		
0,229	Mort[1].		0,198	Mort.	
0,220	Mort.		0,194	Survie.	
0,213	Mort.		0,183	Survie.	Convulsions.
0,182	Survie.		0,115	Survie.	Convulsions.
0,176	Survie.		0,110	Survie.	
0,170	Mort.		0,109	Survie.	Convulsions.
0,158	Survie.	Convulsions.	0,107	Mort.	
0,141	Survie.		0,105	Survie.	
0,128	Survie.		0,101	Survie.	
0,127	Survie.		0,100	Mort.	
0,123	Survie.	Convulsions.	0,100	Survie.	Convulsions.
0,121	Survie.	Convulsions.	0,087	Survie.	
0,120	Survie.	Convulsions.	0,072	Survie.	
0,120	Survie.		0,060	Survie.	
0,115	Survie.				

1. Il est inutile de répéter ici que la mort survient toujours dans les convulsions.

Quoique les résultats ne soient pas absolument cohérents[1], on peut cependant en déduire :

1° Qu'au-dessous de 0,100 il n'y a ni mort, ni convulsions.

2° Qu'au-dessus de 0,200 il y a toujours mort et convulsions.

3° Qu'entre 0,100 et 0,200 il y a, suivant l'*idiosyncrasie* de l'animal, tantôt convulsions et mort, tantôt convulsions et survie, tantôt survie sans convulsions ni mort.

Quelque peu satisfaisante que soit cette notion de l'idiosyncrasie, il faut l'admettre cependant; car c'est l'expression d'un fait : un lapin de 2100 gr. reçoit par kilo 0,100 : il a des convulsions et meurt; un autre lapin de 720 gr. reçoit 0,194 par kilo. Il ne meurt pas, et n'a pas de convulsions. Pourquoi cette divergence entre la dose et les effets?

Si l'on classe les XXII lapins ayant reçu des doses variant entre 0,100 et 0,194 en deux groupes :

α XII de 0,100 à 0,225
β IX de 0,127 à 0,194

On voit que pour le groupe α il y a 8 cas de convulsions, soit 61 p. 100, tandis que dans le groupe β, où les doses étaient plus fortes, il y a 3 cas de convulsions, soit 33 p. 100. N'est-ce pas là un fait paradoxal qui mérite en tout cas d'être mentionné ?

Je n'ai signalé ces faits que pour en déduire une conclusion relative à l'étude de l'anaphylaxie. Du moment que la dose convulsivante est variable à ce point, de 1 à 2, chez le lapin, il est préférable, au lieu de recourir à la méthode statistique, de comparer le même lapin, au point de vue de son aptitude aux convulsions toxiques, à diverses

(1) E. Delbosc, dans un travail fait à mon laboratoire, avait trouvé sur le lapin (résultat de XI expériences) que la dose convulsivante était de 0,18 gr. ; il a trouvé pour le cobaye (résultat de V expériences) que la dpse convulsivante était de 0,07. (*Étude expérimentale et clinique sur la cocaïne.* Trav. du lab. de pbysiologie de Ch. Richet. 1893, II, p. 538.)

périodes, pour la première, la seconde et la troisième dose de chlorhydrate de cocaïne. Je pourrais en effet donner dans un tableau d'ensemble la mortalité et la *convulsibilité* pour les deuxièmes doses de cocaïne; mais ce tableau brut n'indiquerait que peu de chose.

Je dirai donc seulement :

1° Que pour des doses inférieures à 0,100 il y a eu sur X lapins 2 morts, et 2 convulsions avec survie.

2° Que pour trois doses supérieures à 0,135 il y a eu trois morts.

3° Que de 0,100 à 0,135, sur XVIII expériences, il y a eu 3 morts et 2 convulsions avec survie, ce qui se rapproche beaucoup des lapins normaux.

Mais cela ne permet nullement une conclusion.

Pour étudier plus profondément le phénomène, nous allons séparer les lapins expérimentés en deux groupes : un groupe α, lapins chez qui la première injection a provoqué des convulsions, un groupe β, lapins chez qui la première injection n'a pas provoqué de convulsions. Naturellement il n'est pas question, pour l'anaphylaxie, des lapins qui ont péri lors de la première injection.

Les lapins du groupe α ont été alors soumis à une seconde injection, et voici les résultats de cette seconde injection. Nous ferons la dose primitive = 100.

Groupe α : Lapins ayant eu des convulsions à la 1re injection.

Expériences.	Jours d'intervalle entre la 1re et la 2e injection.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.	
1	2	0,150	122	Convulsions. Mort.
2	11	0,120	65	Convulsions.
3	2	0,118	97	—
4	8	0,113	94	Rien.
5	4	0,105	89	Convulsions. Mort.
6	14	0,110	91	Convulsions.
7	21	0,100	86	Rien.
8	14	0,100	83	Convulsions. Mort.
9	15	0,100	100	— —

Expériences.	Jours d'intervalle entre la 1re et la 2e injection.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection si la Ire = 100,	
10	12	0,094	99	Convulsions.
11	12	0,091	94	—
12	14	0,084	77	—
13	12	0,081	96	Rien.
14	14	0,080	51	—

On voit d'abord que quatre fois il n'y a pas eu de convulsions à la seconde dose (Expériences 4, 7, 13, 14).

Mais dans ces 4 expériences la seconde dose a été plus faible que la première ; — soit, si la première = 100, de 51, 86, 94, 96. Donc on ne peut rien en conclure.

Dans quatre cas il y a eu mort à la seconde injection pour les doses suivantes :

Expériences.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.	Jours.
1	122	2
5	89	4
8	83	14
9	100	15

Mais de l'expérience 1 on ne peut rien conclure, puisque la seconde dose était plus forte. Restent donc les 3 expériences (5, 8, 9) qui permettent de supposer qu'il y a eu une légère anaphylaxie.

Dans le groupe β, lapins n'ayant pas eu de convulsions, il est clair que, si la seconde injection n'a pas produit plus de convulsions que la première, on ne peut conclure : de sorte que nous n'avons à mentionner ici que les lapins n'ayant rien eu à la première injection, et ayant eu convulsion ou mort à la seconde.

Groupe β : Lapins n'ayant pas eu de convulsions à la première injection et ayant eu convulsions à la seconde.

Expériences.	Jours d'intervalle.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.		
15	2	0,138	109	Convulsions.	Mort.
16	2	0,140	106	—	—

Expériences.	Jours d'intervalle.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.	
17	8	0,130	67	Convulsions.
18	2	0,120	107	—
19	8	0,106	91	—
20	10	0,100	100	—
21	10	0,098	56	—
22	9	0,095	109	—
23	9	0,079	109	Convulsions. Mort.

Il faut éliminer de ces expériences celles où la deuxième dose donnée a été supérieure à la première ; car alors il n'est pas surprenant que les effets aient été plus intenses. Restent donc en dernière analyse les trois expériences suivantes :

Expériences.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.	Jours d'intervalle.
17	67	8
19	91	8
21	56	10

Finalement nous ne trouvons que six expériences (exp. 5, 8, 9, 17, 19, 21) desquelles on peut conclure qu'il y a une très légère anaphylaxie. En effet la moyenne de la seconde dose pour ces six expériences, si on fait la dose première = 100, est de 80. C'est une bien faible anaphylaxie quand on la compare à l'intense anaphylaxie qu'on observe avec la mytilo-congestine ou l'actino-congestine.

Je n'ai que deux expériences faites sur des lapins ayant présenté des convulsions à la première dose ; et ayant reçu une seconde dose égale ou plus forte. Or ces deux lapins sont morts, de sorte qu'il n'y a pas d'expérience contradictoire du phénomène de l'anaphylaxie. La plupart des expériences ne renseignent pas ; celles par exemple où il n'y a eu de convulsions ni à la première, ni à la seconde dose. Mais toutes celles qui permettent une conclusion (les six mentionnées plus haut) sont en faveur de l'anaphylaxie.

III. — EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES.

Voici le tableau général des premières doses :

Dose (en gr. par kil.).			Dose (en gr. par kii.).		
0,128	Mort.		0,083	Rien.	
0,120	Mort.		0,080	Rien.	
0,110	Rien.		0,076	Convulsions.	Survie.
0,100	Mort.		0,075	Rien.	
0,100	Mort.		0,070	Rien.	
0.100	Mort.		0,068	Rien.	
0,095	Mort.		0,068	Rien.	
0,094	Convulsions.	Survie.	0,065	Rien.	
0,092	Convulsions.	Survie.	0,060	Convulsions.	Survie.
0,092	Rien.		0,058	Rien.	
0,090	Rien.		0,050	Rien.	
0,087	Rien.		0,045	Rien.	
0,084	Convulsions.	Survie.	0,040	Rien.	

Au point de vue de la mortalité, ces expériences sont très homogènes, puisque au-dessus de 0,095 tous les cobayes, sauf un, sont morts, et qu'au-dessous de 0,095 tous ont survécu. Quant à la convulsibilité, elle est un peu plus variable.

Mais même les questions qui paraissent les plus simples offrent toujours, quand on veut les examiner de près, des difficultés presque insolubles. Ainsi comment apprécier la dose par rapport au poids, chez un cobaye qui a maigri? On sait que cet amaigrissement ne porte jamais sur le système nerveux, mais seulement sur le système adipeux et les muscles. Voici donc un cobaye par exemple qui pèse 435 gr. le 4 juin. On lui injecte en poids absolu 0,04 gr. de chlorhydrate de cocaïne, soit par kilogr. 0,092. Ce même cobaye pèse le 20 juin 322 gr. On lui injecte la même dose absolue de chlorhydrate de cocaïne, soit 0,04. Cela fait par kilogr. 0,121. Il ne me paraît pas certain que le calcul soit légitime dans ce cas. Pourtant, comme tout autre procédé d'évaluation

de la dose serait arbitraire, je rapporterai la dose au poids. Mais il faut bien faire remarquer que la dose rapportée au poids paraît, chez des cobayes qui ont maigri, plus forte qu'elle n'est réellement.

Comme tous les cobayes, *sans une seule exception*, ont baissé de poids après l'injection de la première dose, il s'ensuit que le chiffre donné pour la seconde dose (chiffre qui est rapporté au kilogr. de l'animal) est toujours un peu trop fort.

Cela dit, nous ferons comme pour les lapins deux groupes. Groupe α : cobayes ayant eu convulsions (avec survie) lors de la première injection; groupe β, cobayes n'ayant pas eu de convulsions après la première injection, mais ayant présenté, lors de la seconde, convulsions ou mort.

Groupe α : Cobayes ayant eu des convulsions à la 1re injection[1].

Expériences.	Jours d'intervalle.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection. si la 1re = 100.	
1	4	0,107	114	Rien.
2	4	0,100	93	Convulsions. Mort.
3	14	0,096	116	Rien.
4	17	0,091	120	Convulsions. Mort.
5	11	0,090	96	Rien.
6	19	0,087	103	Rien.
7	17	0,085	140	Rien.
8	4	0,075	88	Rien.
9	4	0,075	84	Convulsions. Mort.

Six cobayes n'ont donc rien présenté à l'injection seconde, alors qu'ils avaient eu des convulsions à l'injection antécédente, et souvent avec une dose seconde plus forte.

Expériences.	Dose p. 100.	Jours d'intervalle.
1	114	4
3	116	14
6	103	19
7	140	17

1. Le tableau donné plus haut ne les indiquait pas tous; car la *première dose* veut dire en réalité *précédente* dose : or certains cobayes ont reçu successivement de multiples injections.

On pourrait conclure qu'il y a là, au lieu d'anaphylaxie, prophylaxie; mais ce serait bien téméraire, car le calcul du chiffre de la dose est bien trop hypothétique (à cause de l'amaigrissement de l'animal) pour permettre cette conclusion.

En réalité, je donnais presque toujours à ces cobayes la même seconde dose que la première fois; mais, comme le poids des animaux avait notablement changé, il s'ensuit que les chiffres rapportés au kilogramme paraissent variables, alors qu'en réalité, dans ces neuf expériences, la seconde dose était égale à la première. Alors on observera que trois fois il y a eu convulsions et mort, et six fois au contraire absence de convulsions, de sorte que, contrairement à ce qui me paraît être chez le lapin, il n'y a pas trace d'anaphylaxie hez le cobaye dans cette série expérimentale.

Groupe β : Cobayes n'ayant pas eu de convulsions à la première injection, et ayant eu convulsions à la seconde.

Expériences.	Jours d'intervalle.	Dose absolue de la 2e injection.	Dose de la 2e injection si la 1re = 100.	
10	16	0,120	108	Convulsions. Mort.
11	2	0,107	112	Convulsions.
12	9	0,105	134	Convulsions. Mort.
13	9	0,100	86	— —
14	6	0,100	108	— —
15	2	0,091	106	— —
16	5	0,090	115	Convulsions.
17	10	0,086	83	—
18	5	0,085	109	—
19	10	0,084	84	Convulsions. Mort.
20	10	0,069	87	Convulsions.

De ces expériences, celles où la dose a été plus forte ne peuvent pas compter. Il ne resterait alors que les expériences 9, 10, 19, 20, dans lesquelles, pour des doses de 86, 83, 84, 87 p. 100, il y aurait eu anaphylaxie.

Mais il serait impardonnable de conclure de ces quatre

expériences à l'anaphylaxie, d'autant plus que le chiffre absolu différentiel est extrêmement faible. Comme l'injection est au centième, il s'agit d'une différence répondant à 0,05 cc. environ, c'est-à-dire d'une erreur impossible à éviter.

Au contraire il me paraît plus logique de conclure que chez le cobaye il n'y a pas anaphylaxie.

Toutefois, les injections répétées intrapéritonéales de cocaïne provoquent un état de dépérissement. Or ce dépérissement est une démonstration nouvelle du fait que les intoxications agissent à longue échéance et prolongent leurs effets, même sans qu'il y ait cet état spécial de sensibilité toxique qui est l'anaphylaxie.

Donc pas d'anaphylaxie chez les cobayes. Au contraire il me paraît probable qu'elle existe chez le lapin; mais, malgré six expériences très positives, je n'oserais conclure en toute certitude. En tout cas, si l'on peut à la rigueur admettre qu'il s'agit là d'expériences tombant dans la limite des causes d'erreur, on ne peut supposer accumulation de cocaïne, puisque, au bout de 10, 14 et 15 jours, il ne pouvait plus rester trace de cocaïne dans l'organisme.

Assurément il s'agit de nuances. Mais, quand il faut étudier un phénomène délicat, ce n'est que par les nuances qu'on peut espérer le reconnaître.

En somme, après l'intoxication du lapin par la cocaïne, comme après l'intoxication du chien par l'apomorphine, il y a probablement anaphylaxie, probablement il n'y en a pas chez le cobaye. Mais, même sur le lapin, cette anaphylaxie est très faible, et on ne peut la comparer aux phénomènes intenses d'anaphylaxie qu'on observe après l'injection de poisons albuminoïdiques non cristallisables, tels que les virus, les congestines et substances toxiques des sérums.

4° ANAPHYLAXIE PAR INJECTIONS D'APOMORPHINE

J'ai supposé que d'autres substances toxiques que le venin des actinies étaient susceptibles de provoquer l'anaphylaxie, et j'ai pensé à l'apomorphine, en prenant pour criterium de son action toxique le vomissement, et le vomissement seul. L'injection était faite dans le péritoine, ce qui n'entraîne jamais d'accidents. La solution de chlorhydrate d'apomorphine était très diluée ; soit à la dose de 0 gr. 25 par litre : 1 centimètre cube = 0 gr. 00025. Tous les chiffres se rapportent à un kilogramme de l'animal, et sont donnés en centimètres cubes de la solution. Tous les animaux étaient à jeun.

Les effets de l'apomorphine à la dose vomitive se bornent presque au vomissement. Le chien s'étire, bâille, est un peu triste ; parfois des démangeaisons et de la diarrhée, mais il n'est pas possible de constater d'autres symptômes.

En général, la dose vomitive est, chez des chiens normaux, de 1 centimètre cube par kilogramme, soit, en poids de chlorhydrate d'apomorphine, de 0,00025 par kilogramme. Ce chiffre est plutôt un peu faible. Car parmi les chiens en expérience, il en est trois qui ne vomissent jamais à cette dose, *Rameau*, à 2 c. c., ne vomit pas ; comme *Brienne*, à 1 c. c. 5, et *Holmès*, à 1 c. c. 5. D'autre part, *Nangis* a vomi à 0 c. c. 75. et *Adam* à 0 c. c. 77. Il y a donc une sensibilité individuelle qui va du simple au double.

Je donnerai trois exemples pour prouver l'augmentation de la sensibilité, autrement dit l'anaphylaxie [1].

1. Je dois mentionner un remarquable travail de V. Aducco sur le même sujet (*Action plus intense de la cocaïne quand on en répète l'administration à court intervalle. Arch. it. de biol.*, 1894, XX, p. 32-43). Les expériences de V. Aducco lui ont prouvé que la cocaïne, donnée à deux ou trois jours, ou même quatre jours de distance, trouve un animal de plus en plus sensible. La mesure de la sensibilité de l'animal était donnée par le degré d'élévation

	Jours d'intervalle.	*Adam.*	*Nangis.*	*Michel-Ange.*
9 avril. . .	»	1,6 [1]	1	1,2
12 — . . .	**3**	»	1,2	1,8
17 — . . .	5	1,13	1,05	1,55
25 — . . .	8	1,0	1,0	1,2
29 — . . .	4	0,95	0,9	1,0
4 mai. . .	5	»	0,85	1,0
12 — . . .	8	0,83	0,75	**0,96**
16 — . . .	4	0,77	**0,65**	1,05

Ainsi, *Adam*, qui n'avait pas vomi à 1, a fini par vomir à 0,77 ; *Nangis*, qui n'avait pas vomi à 1, vomit à 0,65 ; *Michel-Ange*, qui n'avait pas vomi à 1,2 a vomi à 1,0.

Je pourrais citer aussi *Jérôme*, qui le 12 mai ne vomit pas à 1,5, mais vomit le 16 mai à la même dose ; *Callot*, qui le 25 avril ne vomit pas à 1,5, mais vomit à 1,5 le 29 avril, à 1,43 le 12 mai, et à 1,25 le 16 mai.

D'autre part, chez certains chiens, l'anaphylaxie ne paraît pas se produire. *Brienne*, qui le 9 mars n'avait pas vomi à 1,5 et avait vomi à 2, reçoit 1,5 le 12 avril, et le 17 avril, et le 25 avril, et le 29 avril, et le 4 mai, et le 12 mai, et le 16 mai. A

thermique que provoquait la cocaïne. L'auteur ne peut décider avec certitude s'il s'agit d'une action cumulative ou d'une sensibilité plus grande de l'organisme, quoiqu'il penche vers cette seconde hypothèse. Voici une de ses expériences ; chaque injection était de 0,02 par kilo en injection stomacale.

21 juillet.	Ascension thermique, à.	40°,2
24 —	— —	41°,1
27 —	— —	41°,15
30 —	— —	41°,30
2 —	— —	43°,20

V. Aducco a montré aussi que les divers chiens ont une sensibilité très différente.

Dans mes expériences avec l'apomorphine, les intervalles de temps sont assez longs pour qu'on puisse difficilement supposer une action cumulative ; et la dose a été assez faible pour qu'il n'y ait pas d'altération de la nutrition générale de l'animal.

1. Les chiffres en caractères gras indiquent que l'animal n'a pas vomi. La dose est exprimée en centimètres cubes par kilogramme d'animal. Les chiffres en caractères ordinaires indiquent qu'à cette dose l'animal a vomi.

aucun de ces jours il n'a vomi. De même *Rameau*, qui le 9 avril n'avait pas vomi à 1,6, mais avait vomi à 2,2, reçoit le 12, le 17, le 25, le 29 avril, et le 4, le 12 et le 16 mai, 1,65; 1,8, 1 ; 8 ; 2 et 2 et ne vomit pas.

L'anaphylaxie ne paraît donc pas s'exercer avec la même efficacité chez tous les animaux.

Quant à la nature même de ce phénomène, je ne crois pas qu'on puisse l'expliquer par une accumulation des doses, et cela pour plusieurs raisons : 1° Il y a, après injection de la congestine des actinies, comme je l'ai montré précédemment, anaphylaxie au bout de plusieurs mois, et même d'une année ; 2° Après injection d'une dose très forte, la sensibilité de l'animal ne paraît pas plus augmentée qu'après injection d'une dose faible ; 3° La dose injectée a été en général tellement faible qu'une heure après l'injection tous les effets ont semblé disparaître.

5° DES PROPRIÉTÉS DIFFÉRENTES, DISSOCIABLES PAR LA CHALEUR, D'UNE SUBSTANCE TOXIQUE.

Il faut distinguer, dans l'action d'une substance toxique produisant l'anaphylaxie, trois effets, ou, si l'on veut, trois doses :

1° L'effet *toxique* et la dose mortelle ;

2° L'effet *anaphylactisant*, c'est-à-dire la dose donnant naissance à de la toxogénine[1] ;

3° L'effet *apotoxique*, c'est-à-dire la dose qui provoque des accidents mortels, foudroyants chez un animal anaphylactisé.

1. Les physiologistes américains Rosenau et Anderson, Gay et Southard (bibliographie complète in Gay et Soutard, *Further studies on Anaphylaxis. Journ. of med. Research*, 1908, xviii, 407-413 ; et xix, 1-45), qui ont fait d'admirables recherches sur ce sujet, ont appelé *anaphylactine* la substance que j'avais, très peu de temps auparavant, dénommée *toxogénine*.

Ces trois fonctions ne sont pas parallèles, en ce sens qu'on peut, au moyen de la chaleur, par exemple, les dissocier, sinon totalement, au moins en partie.

Pour le moment, je me contenterai de donner une formule simple qui indique la marche générale du phénomène (avec l'actino-congestine).

La chaleur, à 80° pendant trois minutes, diminue *beaucoup* l'effet toxique, *peu* l'effet anaphylactisant, et *nullement* l'effet apotoxique. Une température de 103° pendant trois minutes détruit à la fois l'effet toxique et l'effet anaphylactisant; mais elle ne semble pas abolir l'effet apotoxique.

Citons, à titre de document, l'expérience suivante. Trois chiens reçoivent le même jour, par kilogramme : *Nemrod*, $0^{gr},025$; *Enoch*, $0^{gr},025$; *Balaam*, $0^{gr},08$ d'une congestine chauffée à 103° pendant trois minutes. (Cette congestine non chauffée est toxique à $0^{gr},055$.) *Balaam*, chien neuf, n'a aucun phénomène toxique. *Nemrod*, qui avait reçu, il y a soixante-six jours, $0^{gr},05$ de cette congestine chauffée, est très légèrement malade. *Enoch*, qui avait reçu, il y a soixante-six jours, $0^{gr},05$ de cette congestine non chauffée, meurt en deux heures, avec intenses hémorragies dans le tube digestif.

Suivant les procédés de préparation d'actino-congestine, on peut en avoir qui sont toxiques et peu anaphylactisantes (préparation par la glycérine), et peu toxiques et très anaphylactisantes (préparation par le fluorure de sodium). L'action apotoxique est toujours très forte.

Quant à la spécificité de l'action apotoxique, il me paraît, comme à Gay et Southard, qu'elle est relative et non absolue. Des chiens ayant reçu des injections de préparations diverses de congestine sont toujours sensibles à l'action apotoxique, même si la congestine injectée la seconde fois est différente de la première; mais la sensibilité est d'autant plus grande que les deux préparations se ressemblent davantage.

XI

ÉTUDES SUR LA FERMENTATION LACTIQUE.

INFLUENCE DE LA SURFACE LIBRE SUR LA MARCHE DE LA FERMENTATION

Par M. Charles Richet

Pour arriver à une plus grande précision dans le dosage de l'acide lactique du lait qui fermente, autrement dit pour apprécier l'activité de la fermentation lactique, diverses modifications aux procédés classiques doivent être apportées.

1° Le lait doit être additionné de phénolphtaléine avant la répartition dans les flacons, pour que la quantité du réactif colorant soit exactement la même dans chaque tube; 2° les différents tubes où est mis le lait, de même forme et de même diamètre, doivent être placés non directement dans l'étuve, mais dans une conserve remplie d'eau, à la température de l'étuve, ce qui assure l'homogénéité parfaite de la température dans chacun des vases.

Le dosage de l'acidité par une solution de potasse (6 grammes par litre) donne des résultats satisfaisants; mais on peut obtenir mieux encore en profitant des varia-

tions de teinte de la phtaléine, suivant que le liquide est acide, ou neutre, ou à peine alcalin, ou fortement alcalin.

Pour cela, après la fermentation, on ajoute au lait (placé dans des tubes d'environ 24 millimètres de diamètre) la même quantité de la solution potassique, et on cherche par tâtonnement la quantité de potasse nécessaire pour donner une légère teinte rosée ; on classe alors les divers échantillons fermentés suivant leur couleur et les renseignements ainsi obtenus sont positifs.

En effet, dans une expérience de contrôle, j'ai mis, dans 36 flacons identiques, 50 c. c. du même lait neutralisé et phtaléiné. Après une fermentation de courte durée, j'ai ajouté à chaque tube 3 centimètres cubes de la solution potassique ; il a été impossible de distinguer ces tubes les uns des autres : tous étaient roses, du même rose pâle identique, ce qui prouve que, pour des acidités égales, la teinte est rigoureusement identique. Même, dans quatre de ces tubes, j'avais mis 3 c. c. 2 de potasse au lieu de 3 centimètres cubes ; cela a changé à peine la teinte, et ils se confondaient presque absolument avec les autres. D'où il est permis de conclure que, quand on perçoit des différences de teinte notables, il y a des différences d'acidité de plus de 0 c. c. 2 pour 50 centimètres cubes de lait.

Par cette méthode simple, on peut déceler l'action de substances s'exerçant à des doses prodigieusement faibles. Je me propose ici de montrer seulement que l'influence de l'étendue de la surface libre du lait qui fermente est très appréciable.

Exp. A. — On met à fermenter du lait dans des tubes de diamètre presque identique, mais cependant non identique, les uns ayant environ 22 millimètres de diamètre ; les autres, 24 millimètres de diamètre ; par conséquent, le rapport des surfaces libres, exposées à l'oxygène de l'air, était dans la proportion de 100 à 112 environ. Il y avait 15 tubes de 24 millimètres et 10 tubes de 22 millimètres. Après fermentation et addition de 9 centimètres cubes de la

solution potassique, sur les 10 tubes de 22 millimètres il y en avait 9 de décolorés complètement et un légèrement coloré, tandis que les 15 tubes de 24 millimètres étaient tous les 15 légèrement colorés.

Dans une autre expérience, sur 14 tubes de 24 millimètres, il y en avait 8 de colorés et 6 de décolorés, alors que, comparativement, sur 8 tubes de 22 millimètres, il y en avait 8 de décolorés.

Une autre expérience a montré très nettement aussi l'influence de cette minime différence de surface. La classification des couleurs de la phtaléine a comporté 5 teintes différentes : 11 blancs ; 21 à peine colorés ; 3 légèrement roses ; 4 roses ; 5 fortement roses. Or, il y avait 5 tubes larges (24 millimètres) et 30 autres tubes de divers diamètres variant entre 22 et 23 millimètres. La proportion a été la suivante :

	Tubes larges.	Autres tubes.
Blancs.	5	5
A peine colorés	»	4
Légèrement roses.	»	10
Roses.	»	9
Fortement roses.	»	2

Dans une autre expérience, l'acidité du lait a été dosée :

Nombre d'expériences.	Diamètre du tube en millim.	Acidité en c. c. de KOH p. 50 c. c. de lait Moyennes.	Rapport des Surfaces.
1.	21,5	12,1	100
3.	22,0	12,8	105
1.	22,5	12,2	108
4.	23,0	13,0	113
4.	23,5	13,6	118
5.	24,0	13,39	123

On remarquera que les différences d'acidité entre les laits placés dans des flacons de diamètres différents sont à peu près du même ordre de grandeur que les proportions des surfaces.

Pour comparer sans dosage la marche de la fermentation dans ces laits, on peut adopter une notation arbitraire.

On prend 7 tubes étroits (22 millimètres) et 3 tubes larges (24 millimètres). Après fermentation et addition de la même quantité de potasse, on trouve :

	Tubes de 24.	Tubes de 22.
Blancs.	2	1
Légèrement colorés.	1	4
Très roses.	»	2

Donnons aux blancs le coefficient 3 ; aux légèrement colorés, le coefficient 2 ; aux très roses, le coefficient 1 ; nous aurons, pour les 3 tubes de 24 millimètres :

$$2 \times 3 \text{ et } 1 \times 2 = 8 ;$$

et, pour les tubes de 22 millimètres :

$$1 \times 3 ; 4 \times 2 ; 2 \times 1 = 13$$

La moyenne des tubes de 24 millimètres est $\frac{8}{3} = 2,7$

— — 22 millimètres est $\frac{13}{7} = 1,9$

Dans l'ensemble, quand il s'agit d'acides organiques, cette méthode d'appréciation de la variété des teintes de la phtaléine donne des résultats d'une extrême délicatesse, plus précis que le dosage même ; et on peut constater que l'action de certaines substances chimiques s'exerce à des doses prodigieusement faibles [1].

1. Voir les mémoires divers sur la fermentation lactique, insérés dans ce volume.

XII

DE

L'ALIMENTATION PAR LA VIANDE CUITE

DANS LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

Par M. Charles Richet

En collaboration avec MM. P. LASSABLIÈRE et EB. LESNÉ

Dans la tuberculose expérimentale du chien, non seulement l'alimentation avec la viande crue (de cheval) donne de très heureux résultats, mais l'alimentation avec la viande cuite (de cheval) est funeste. Je me contenterai de rapporter l'expérience suivante.

Dans cette série expérimentale, on a déterminé exactement chaque jour la quantité d'aliments ingérés par les chiens expérimentés, ce qui donne la quantité de calories ingérées ; il faut ajouter, à ce chiffre, les calories de *dénutrition* de l'animal, s'il a diminué de poids, et en diminuer les calories de *fixation*, s'il a augmenté de poids. Le chiffre final donne les calories de *consommation*.

Ces différents nombres ont été rapportés, non au poids de l'animal, mais à sa surface.

Dans l'expérience du 7 mars 1905, vingt et un chiens

ont été inoculés de tuberculose humaine, par injection intraveineuse.

3 ont été nourris à la viande crue.
3 — à la viande cuite.
3 — à un mélange de fromage et de lait.
3 — à une bouillie composée de riz, de lait et de sucre.

La mortalité a été de 100 p. 100 sur les chiens nourris à la viande cuite; elle a été de 0 p. 100 pour les neuf autres.

Je puis dire que la mortalité a été de 100 p. 100; car le 4 avril, un des trois était mort; les deux autres très malades. L'un d'eux, *Galba*, extrêmement amaigri, se traînant avec peine, avec des ulcérations aux quatre pattes, ne voulait absolument pas manger sa viande cuite. Le 5 avril, on lui donna 300 grammes de viande crue qu'il prit avidement, et, le 13 avril, son poids était redevenu normal ; il pesait 6 kil. 800, alors que le 5 avril il pesait 5 kilogrammes. En huit jours, il avait donc augmenté de 4,5 p. 100 de son poids par jour, ce qui est presque extraordinaire. Il vit actuellement et est en excellente santé. Mais j'ai absolument le droit de dire qu'il serait mort si on ne lui avait donné le 5 avril de la viande crue au lieu de viande cuite. *Junia*, qui n'était pas beaucoup plus malade que lui, et qui, le 5 avril, n'a pas voulu prendre de viande crue, est morte le 7 avril. *Euripide*, le troisième chien alimenté à la viande cuite, était mort le 29 mars.

L'étude des calories consommées est intéressante à noter. Les chiffres sont les moyennes des périodes de cinq jours chacune.

III. — *Chiens. Par décimètre carré (viande cuite).*

	Calories d'ingestion.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Calories de consommation.
1re période. .	15,3	»	3,7	11,6
2e — . .	14,2	»	0,5	13,7
3e — . .	5,4	7,5	»	12,9
4e — . .	2,8	9,6	»	12,4

III. — *Chiens. Par décimètre carré (viande crue).*

1re période. .	14,3	»	4,4	9,9
2e — . .	15	»	3,1	11,9
3e — . .	13,4	»	3,6	9,8
4e — . .	12,4	»	3,4	9,0

Ainsi alimentés à la viande cuite, vers le douzième jour, les chiens ont perdu l'appétit; ils se sont amaigris, ont eu de la diarrhée, et sont morts, alors que les chiens nourris à la viande crue ont continué à engraisser et à se bien porter.

L'expérience a été faite encore d'une autre manière. On a comparé trois groupes de chiens : α) nourris pendant cinq jours à la viande cuite, puis à la bouillie de riz et de lait pendant cinq jours ; puis pendant cinq jours de nouveau à la viande cuite, et ainsi de suite ; — β), alimentés de même, avec alternance de viande crue et de la bouillie ; γ) alimentés avec la bouillie seule, sans alternance.

III. — *Chiens (à la bouillie seule).*

	Calories d'ingestion.	Calories de dénutrition	Calories de fixation.	Calories de consommation.
1re période.	16,5	1,9	»	18,4
2e —	16,5	3,6	»	21,1
3e —	13,4	5,8	»	19,2
4e —	16,1	0,4	»	16,5
5e —	24,0	»	8,3	13,7

III. — *Chiens (viande crue alternant avec bouillie)*

1re période (bouillie) . .	15,3	2,0	»	17,3
2e — (v. crue). . .	14,7	»	»	14,7
3e — (bouillie) . .	13,7	2,3	»	16,0
4e — (v. crue). . .	17,9	»	8,5	8,4
5e — (bouillie) . .	15,8	»	4,2	11,6

III. — *Chiens (viande cuite alternant avec bouillie).*

1re période (bouillie) . .	14,5	4,7	»	19,2
2e — (v. cuite) . .	13,0	5,0	»	18,0
3e — (bouillie) . .	1,2	11,6	»	12,8

Ces trois chiens sont morts assez rapidement. *Thucydide* est mort. Pour les deux autres, la marche de l'alimentation est très instructive, spécialement pour *Martial.*

	Calories d'ingestion.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Calories de consommation.
1re période (bouillie). .	15,7	»	»	15,7
2e — (v. cuite). .	15,7	»	»	15,7
3e — (bouillie). .	3,5	6,8	»	10,3
4e — (v. cuite). .	17,3	»	8,5	8,8
5e — (bouillie). .	0,3	8,5	»	8,8
6e — (v. cuite). .	10,0	0,9	»	10,9
7e — (bouillie). .	0,8	6,9	»	7,7
8e — (v. cuite). .	»	5,9	»	5,9

Il meurt au quarante-deuxième jour (le 14 avril), ne voulant plus rien manger.

La viande cuite avait pour effet de lui faire perdre l'appétit pour la bouillie. Pendant les cinq jours de viande cuite, il s'alimente, mais, les cinq jours qui suivent, il ne veut plus toucher à sa bouillie.

Le troisième chien de cette série, *Properce*, a présenté aussi les mêmes phénomènes.

	Calories d'ingestion.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Calories de consommation.
1re période (bouillie). .	13,8	8,2	»	22,0
2e — (v. cuite). .	14,3	5,1	»	19,4
3e — (bouillie). .	»	8,2	»	8,2
4e — (v. cuite). .	6,9	7,2	»	14,1
5e — (bouillie). .	»	2,1	»	2,1
6e — (v. cuite). .	»	5,9	»	5,9
7e — (bouillie). .	»	11,8	»	11,8

Ainsi, à partir du 29 mars, il ne voulait plus s'alimenter : le 12 avril, il est presque mourant, dans un état d'émaciation extrême, ne se tenant plus debout, presque paraplégique. La température est de 36°75. Le 13 avril, T. = 36°15. Alors on lui fait prendre de force un peu de viande crue (150 gr.) et 150 grammes de lait. Le lendemain, 14 avril, T. = 37°75. Il mange seul 300 grammes de viande crue. Le 15, T. = 37°60. Il prend encore 300 grammes de viande crue, mais il a de la diarrhée, et le 16 avril ne veut plus manger. Il meurt le 17 avril, et il est vraisemblable qu'il eût pu être sauvé si on lui avait fait prendre de la viande crue quelques jours plus tôt.

Donc la mortalité des trois chiens nourris avec de la viande cuite alternant avec de la bouillie a été de 100 p. 100. Celle des autres chiens a été de 0 p. 100.

L'expérience inverse a été faite. Un chien tuberculeux, *Othon*, nourri

avec de la bouillie, a été, alors qu'il était de parfaite santé apparente, nourri avec de la viande cuite, et, quinze jours après, il est mort.

	Calories d'ingestion.	Calories de dénutrition.	Calories de fixation.	Calories de consommation.
1re période (bouillie) . .	16,3	4,2	»	20,5
2e — — . .	16,3	4,2	»	20,5
3e — — . .	16,3	5,5	»	21,8
4e — — . .	20,5	»	2,8	17,7
5e — — . .	33,5	»	11,1	22,4
6e — — . .	34,2	»	1,5	32,5
7e — (v. cuite) . .	8,8	6,9	»	15,7
8e — — . .	10,4	5,5	»	15,9
9e — — . .	1,5	10,5	»	2,0

Ces faits suffisent à établir que la viande cuite seule, au moins pour les chiens tuberculeux, précipite la marche de la maladie.

Il serait assez téméraire d'en conclure qu'il faut proscrire la viande cuite de l'alimentation des tuberculeux ; car il s'agit dans cette expérience, non de viande cuite associée à divers aliments (comme le pain, les féculents, les légumes), mais de *viande cuite*, *aliment unique*, ce qui n'est jamais le cas dans la diététique médicale.

Toutefois c'est, à ce qu'il me semble, une indication formelle dont il faudra tenir compte.

Je pense donc avoir prouvé ceci :

La viande crue, aliment unique, est un aliment excellent; la viande cuite, aliment unique, est un aliment funeste.

XIII

DES EFFETS

DES

VAPEURS HYDROCARBONÉES SUR LE SANG

(BENZINE ET POLYGLOBULIE)

Par MM. J.-P. Langlois et G. Desbouis.

Au cours d'études entreprises par l'un de nous sur l'aération des navires sous-marins, nous avons été conduits à rechercher les effets sur l'organisme de faibles quantités de vapeurs d'hydrocarbures en milieu confiné, pendant une période de temps analogue à celle des plongées effectuées par les sous-marins[1].

Nos expériences ont porté sur les hydrocarbures employés dans les moteurs à explosion, tels qu'essence minérale du type Naphta (D. 0,78), et Benzol (D. 0,85).

Les animaux soumis aux expériences étaient enfermés pendant un temps variable, oscillant entre deux et sept heures, dans une cage hermétique de 500 litres de capacité, et dans laquelle s'évaporait lentement une certaine quantité d'hydrocarbure. Un ventilateur assurait le brassage de l'air, et permettait de faire varier la quantité d'essence évaporée.

1. Langlois et Desbouis. Communications préliminaires sur le même sujet. *Soc. de Biologie*, 27 juillet et 21 décembre 1906.

Dans l'intervalle des plongées, les animaux restaient à l'air libre avec les animaux de contrôle soumis au même régime.

Les quantités de liquide évaporées ont été variables ; néanmoins, on peut grouper les expériences en trois séries :

Série A : Moto-naphta, dose faible, correspondant à 24 cc. par mètre cube.

Série B : Dose forte, 70 cc. par mètre cube.

Série C : Benzol, dose faible, 16 cc. par mètre cube.

Série D : Benzol, dose forte, 24 cc. par mètre cube.

Série E : Xylol et toluène, 20 cc. par mètre cube.

Le xylol et le toluène, dont l'évolution est très lente, ne nous ayant donné aucun résultat, ont été abandonnés après quelques expériences.

L'évaporation se faisant lentement, l'atmosphère était, au début, très peu chargée de vapeur, et c'est uniquement à la fin de l'expérience que le maximum de vapeur était obtenu.

Avec des doses faibles, séries A et C, on observe des effets différents suivant les espèces animales. Les lapins, les cobayes et les pigeons ne manifestent aucun symptôme d'intoxication appréciable, alors que les chiens et les chats, après une heure ou deux de plongée, présentent des phénomènes caractéristiques, qui ont été déjà décrits : agitation, tremblement, et, quand on les retire, troubles d'équilibre, véritable incoordination motrice et vomissement. La démarche du chien rappelle celle d'un animal aux circonvolutions motrices enlevées. Mais tous ces phénomènes sont passagers, et vingt minutes après la sortie, ils ont disparu.

Avec les doses fortes, les cobayes et les lapins sont pris également de tremblement, d'incoordination, se couchent sur le flanc. Nous avons noté, comme Chassevant, des hypothermies considérables, atteignant jusqu'à 27°, mais toujours avec retour à la santé. Le seul cas de mort observé fut celui d'un cobaye qui avait sauté de sa cage dans le récipient à essence.

Les animaux soumis journellement à des plongées prolongées n'ont pas perdu de poids, et même ont augmenté légèrement (de 4 p. 100 en 16 jours); cependant, cette augmentation était plus faible que celle des animaux témoins (17 p. 100) ; et quand les expériences ont été arrêtées, l'augmentation des premiers a été de 9 p. 100 en onze jours. Il faut donc admettre une certaine perturbation dans la nutrition.

Chez le chien, les troubles sont plus accentués : anorexie au début, surtout léger amaigrissement; une chienne, soumise à 15 plongées en vingt jours, est morte huit jours après la dernière expérience, brusquement. La nécropsie ne décela qu'une broncho-pneumonie localisée dans un tiers d'un poumon.

On voit qu'en fait, avec de faibles doses, les rongeurs ne manifestent aucun trouble spécial, alors que les carnivores se montrent plus sensibles. Mais si on porte l'attention sur les modifications du sang, les réactions sont inversées. Les rongeurs donnent une réaction que l'on ne trouve pas chez les carnivores.

ÉTUDES HÉMATOLOGIQUES.

L'étude du sang a porté :

1° Sur le nombre des globules rouges (appareil Malassez) ;

2° Sur le volume des globules (hématocrite) ;

3° Sur la morphologie des globules (méthode de coloration) ;

4° Sur les leucocytes ;

5° Sur la richesse en hémoglobine (hémoglobinomètre de Gowers modifié ;

6° Sur la teneur du sang en gaz (appareil de Barcroft-Haldane) ;

7° Sur la densité du sang, du plasma et du sérum (méthode Langlois) ;

8° Sur l'isotonie du plasma.

Toutes ces recherches n'ont pu être faites simultanément pour chaque expérience, mais en les groupant par séries, on arrive à des données très concordantes.

Les cobayes soumis à des plongées régulières, pendant quarante-cinq jours, avec de faibles doses d'essence, ont montré une augmentation progressive, quoique assez irrégulière de leurs globules, mais, vers le quarante-cinquième jour, ils arrivent tous à un chiffre oscillant autour de 8 millions de globules, ce chiffre paraissant être la limite maximum. Le benzol donne les mêmes résultats. Nasmith et Graham, en maintenant plusieurs mois les cobayes dans un milieu oxycarboné, signalent une polyglobulie de 9 à 10 millions[1].

Essence et benzol, doses faibles A et C.

Cobayes.	Au début.	Hématies — Du 30e au 35e jour.	Hématies — Du 40e au 45e jour.
(3)	Moyenne 6 millions.	5 950 000	8 200 000
(5)		7 300 000	7 900 000
(4)		7 700 000	8 100 000
(1)		6 900 000	7 900 000
(2)		7 000 000	7 800 000

Avec de fortes doses, séries B et D, la polyglobulie apparaît plus vite, et avec la même intensité.

En cinq jours, deux cobayes passent de

5 500 000 à 8 000 000
5 550 000 à 7 800 000

Une seule séance suffit pour provoquer une hyperglobulie forte.

Cobayes.	Avant.	Après.
Essence, 28 c. c., 5 heures.	6 100 000	6 980 000
— — — .	7 170 000	7 950 000
Lapins.	**Avant.**	**Après.**
Benzol, 2 c. c., 2 heures.	5 420 000	6 120 000
— — — .	6 332 000	6 600 000
— — — .	5 850 000	6 720 000 (8 cgr. de morphine).

1. Nasmith et Graham. The hematology of carbon-monoxyde poisoning. *Journ. of Physiology*, xxxv, p. 32, 31 décembre 1906.

Les variations considérables que l'on trouve dans les chiffres avant la plongée s'expliquent parce que ces animaux sont quelquefois en cours d'exercice, et déjà en voie de polyglobulie.

L'expérience suivante, bien que n'ayant porté que sur une heure d'exposition, peut être donnée comme type :

Lapin de 800 grammes (environ).

Le sang est recueilli dans la carotide (saignée 5 cc. au

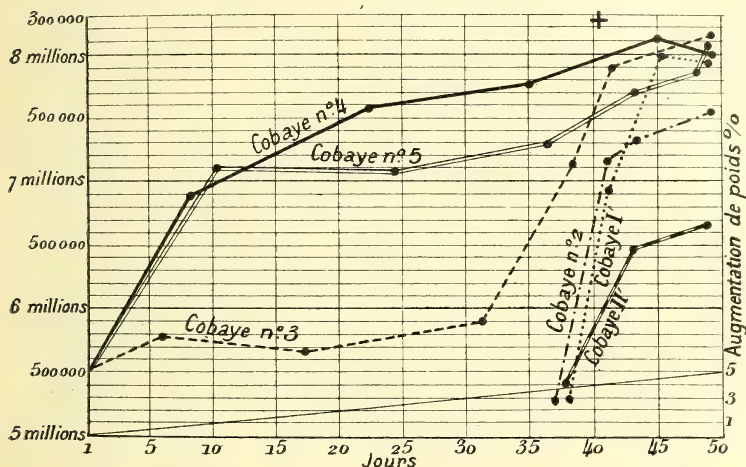


Fig. 1. — Courbe de l'hyperglobulie montrant l'influence des fortes doses de benzol. + Le benzol est porté à 24 centimètres cubes par mètre cube. La ligne inférieure indique l'augmentation moyenne des trois cobayes du premier groupe.

plus), puis l'animal est placé dans la cage, où l'on répand 10 cc. de benzol, pour obtenir une évaporation rapide. Au bout d'une heure, nouvelle prise de sang dans la carotide.

	Nombre des globules.	Densité du sang.	Hémoglobinomètre.	O.	CO^2.
Avant. . . .	4 640 000	1 061	118	21,9	36,3
Après. . . .	4 900 000	1 062	125	17,6	36,5

Nous devons signaler un incident curieux.

Au mois d'octobre, les expériences furent poursuivies avec le benzol, et donnèrent les résultats obtenus en mai et

juin avec l'essence. Après une interruption de quelques jours, du 18 décembre au milieu de janvier, les expériences furent reprises avec le benzol, et les résultats furent négatifs.

9 cobayes (2 anciens et 7 neufs) furent utilisés ; six plongées de plus de trois heures avec 12 cc. de benzol ne donnèrent aucune augmentation du nombre des globules.

Les chiffres oscillaient de 5 800 000 à 6 070 000, c'est-à-dire dans des limites physiologiques. Un seul cobaye, un ancien, augmente de 800 000. Le benzol employé était celui du mois d'octobre, et l'on avait, après chaque expérience, reversé dans le flacon le liquide restant dans le cristallisoir. Le benzol n'étant qu'un mélange de benzine et de toluène, avait subi une modification : son point d'ébullition s'élevait approximativement à 86°, au lieu de 77° trouvé pour le benzol neuf ; sa densité avait peu varié, 0,88 au lieu de 0,87. Une partie de la benzine avait disparu, et le toluène restant en excès est sans effet. Des expériences avec le toluène pur, comme avec xylène, montrent que ces deux substances ne provoquent pas, à doses égales, de réactions polyglobuliques.

Du benzol neuf utilisé dans une troisième série donna les réactions polyglobuliques décrites.

RÉACTION VARIABLE SUIVANT L'ESPÈCE.

Toutes les espèces animales ne réagissent pas de la même manière aux vapeurs d'hydrocarbures. Si le lapin, le cobaye, le pigeon présentent une réaction très nette dans ce sens, le chien et le chat, chez lesquels les symptômes d'intoxication se manifestent rapidement, n'ont pas de réaction globulaire.

Moyenne des numérations.

	Avant.	Après une séance.	Après + séances.	Augmentation. p. 100.
Cobayes. .	6 000 000	7 000 000	8 000 000	33
Lapins. . .	5 200 000	5 400 000	6 120 000	15
Pigeon. . .	3 000 000	3 500 000	3 900 000	30
Chien. . . .	5 500 000	5 600 000	5 600 000	2
Chat. . . .	5 800 000	5 900 000	»	

Toutefois, chez le chien nouveau-né, la réaction est assez manifeste.

Deux jeunes chiens, âgés de 4 jours au début, d'une portée de 7 animaux, ont été exposés neuf fois en onze jours, pendant deux heures un quart, dans la chambre à expérience avec une moyenne de 10 cc. de benzol.

Jours d'expériences.	Chiens avec benzol.		Chiens témoins.	
	A	B	C	
Avant 4 jours.	2 880 000	3 300 000	2 980 000	3 000 000
6 jours. . . .	3 900 000	3 600 000	»	»
8 —	3 900 000	3 800 000	»	»
9 —	»	4 020 000	»	»
15 —	4 280 000	4 276 000	3 100 000	3 400 000

L'augmentation des hématies le 15[e] jour d'âge, qui est pour les témoins négligeable, atteint 33 p. 100 pour les deux animaux exposés aux vapeurs.

Les jeunes chiens n'ont pas présenté d'accidents comparables, autant qu'on peut l'apprécier, avec ceux des chiens adultes.

Dans une expérience où 18 cc. de benzol en trois heures avaient été évaporés, on note un léger tremblement, alors qu'avec cette dose un chien adulte aurait été certainement très intoxiqué.

Bien qu'il n'ait pas été fait de pesées régulières, les animaux exposés ont présenté une croissance analogue aux autres.

Sans vouloir tirer une conclusion ferme de ces observations, il est curieux de noter que des animaux qui donnent une réaction polyglobulaire : cobayes, lapins, pigeons et chiens nouveau-nés supportent plus facilement les vapeurs carburées que les animaux qui ne réagissent pas : chiens, chats.

Déjà BENECH avait souligné une différence de réaction. Les cobayes soumis aux inhalations de benzine ont du sucre dans les urines, alors que les chiens n'en ont pas[1].

1. BENECH. Action physiologique de la benzine. *Soc. de Biologie*, 1878, 352.

Durée de l'hyperglobulie. — Avec des doses faibles, nous avons vu que l'hyperglobulie était progressive, même quand les séances étaient espacées de quelques jours; et, d'autre part, qu'avec des doses fortes, le nombre des globules s'élevait rapidement en quelques heures.

L'hyperglobulie n'est pas durable, mais la descente de la courbe se fait assez régulièrement. Chez les cobayes, on trouve encore 7 500 000 globules le sixième jour (moyenne

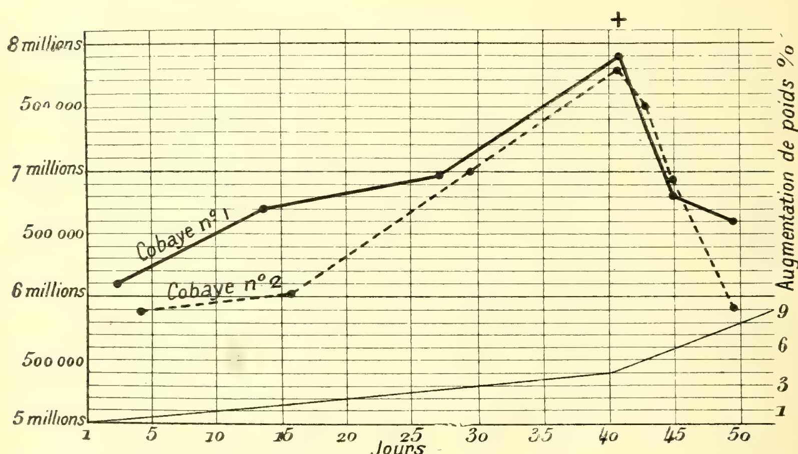


Fig. 2. — Courbe montrant le retour des hématies au chiffre normal, après la cessation (+) des séances de la cage.

de 7 animaux), le chiffre de 6 millions n'étant retrouvé que vers le quinzième jour.

Chez le lapin, la chute est plus rapide; ainsi un animal qui avait atteint 6 600 000 globules, n'en avait plus que 5 880 000 après quarante-huit heures.

Action sur les animaux anémiés. — Nous avons cherché quelle pouvait être l'influence des vapeurs de benzine sur la régénération du sang chez des animaux anémiés par une saignée. L'expérience suivante a été faite sur deux lapins de 1 800 grammes environ, auxquels 25 cc. de sang avaient été pris par la carotide. Le lapin A fut soumis à des plongées

de trois heures avec benzol, pendant dix jours, le lapin B servant de témoin.

	A (benzolé).	B (témoin).
Avant la saignée. . .	5 200 000	5 100 000
3e jour.	3 660 000	3 140 000
5e —	3 230 000	3 330 000
9e —	5 500 000	5 050 000
10e —	5 500 000	»

La différence est en faveur du lapin soumis au benzol, mais sans qu'on puisse tirer de conclusions précises.

L'hyperglobulie est-elle réelle ou apparente? — Comme dans toutes les questions d'hyperglobulie, le problème qui se pose est de savoir si l'on est en présence d'une formation de nouveaux globules, ou d'une concentration du sang.

Si la plupart des prises de sang ont été faites à la périphérie par piqûre de l'oreille, nous avons un certain nombre de fois fait nos prises dans la circulation centrale : ponction du cœur chez le cobaye, prise de sang dans la carotide chez le lapin; l'hyperglobulie, dans ces cas, a toujours été du même ordre que celle du sang périphérique.

L'objection qui avait été faite pour les polyglobulies dans les hautes altitudes n'est donc pas inadmissible ici.

Il faudrait admettre, si on ne peut accepter l'idée d'une hématopoièse intense, que la polyglobulie constatée dans la circulation centrale est due à une concentration du sang. Contre cette idée, on peut invoquer les raisons suivantes :

1° Le nombre des leucocytes, loin de suivre une augmentation proportionnelle à celle des hématies, est plutôt diminué.

	Avant.	Après.
Cobayes.	18 000	16 000
—	14 000	12 000
—	16 000	16 000
Lapins.	11 000	7 500
—	10 000	9 500

Mais cet argument est de peu de valeur, étant donné la variabilité extrême des leucocytes dans le sang

2° Les variations de l'hémoglobine ne sont pas proportionnelles à l'augmentation des hématies. On utilisait l'hémoglobinomètre de Gowers, en modifiant la technique ordinaire, la couleur du tube étalon vendu avec l'appareil étant établie pour le sang humain et ne concordant pas d'une façon absolue avec le sang du cobaye ou du lapin. Le sang pris avant l'expérience était dilué dans le tube gradué jusqu'à une coloration sinon identique, au moins voisine du tube étalon de l'appareil. Un second tube gradué, chargé du sang après l'expérience était amené à la coloration du premier. La comparaison avec le tube étalon permettait de s'assurer que pendant la durée de l'expérience le premier n'avait pas subi d'altération.

La comparaison des deux tubes montrait que l'augmentation de la richesse colorimétrique ne dépassait pas 6,6 p. 100, alors que le nombre des globules avait progressé de 14 à 15 p. 100 (chiffres moyens chez le lapin).

Par contre, les données fournies par l'hématocrite se rapprochent de celles de la numération, avec une légère infériorité, 10 à 12 p. 100 pour 14 p. 100 du nombre des globules.

S'il s'agissait d'une simple concentration, les trois variations devraient être dans le même rapport, tandis que dans le cas d'une crise hématopoiétique, l'hématopoièse chimique évolue plus lentement que l'hématopoièse morphologique, et les globules nouveaux doivent occuper un plus faible volume ;

3° L'étude de la densité du plasma et du sérum est encore en faveur d'une réaction hématopoiétique.

Quelques centimètres cubes (2 cc.) de sang sont recueillis dans la carotide du lapin ou du chien, avant l'exposition aux vapeurs de benzol, et immédiatement après cette exposition. On laisse coaguler et on obtient ainsi le lendemain du sérum, ou bien on centrifuge immédiatement le sang légèrement oxalaté, et on recueille le plasma.

Pour les cobayes, sauf un cas où le sang a été pris dans

la carotide directement, on a comparé les sangs d'animaux différents normaux et benzolés, le sang étant recueilli dans le cœur.

La densité était observée à l'aide de la méthode décrite par l'un de nous[1], et qui repose sur la grandeur de la dilatation cubique des hydrocarbures. Une goutte de chacun des plasmas ou sérum du même sujet pris avant et après le benzol est versée dans une petite éprouvette renfermant un mélange de benzine et chloroforme de densité 1 040 à 15°. Les deux gouttes surnagent, on fait arriver autour de l'éprouvette un courant d'eau tiède, et, à un moment déterminé, les gouttes commencent à s'enfoncer. On note la température avec un thermomètre très sensible plongé dans une éprouvette identique à la première, et pleine du mélange. Il suffit de se rapporter à un tableau établi expérimentalement pour connaître la densité correspondant à la température observée. La sensibilité de la méthode permet de préciser la troisième décimale. Or les deux globules de plasma ou de sérum flottent en équilibre au même moment, l'un précédant quelquefois très légèrement l'autre dans le mouvement d'ascension ou de descente.

Avec le sang on peut utiliser l'acétate de benzyl, de densité 1 056 à 15° et qui a le grand avantage de constituer un milieu parfaitement homogène et par suite sans modification. Nous donnons ici quelques chiffres types :

		Nombre des globules		Densité	
		Avant.	Après.	Avant.	Après.
Lapin.	Plasma.	5 480 000	5 880 000	1 036	1 036
—	Sang. .	4 640 000	4 900 000	1 061	1 062
Cobaye.	Sérum. .	6 052 000	7 880 000	1 030	1 030
Chien.	Plasma.	5 500 000	5 600 000	1 026	1 027

Le plasma n'a donc pas été modifié ; s'il y a eu concentration du sang, celle-ci ne peut s'expliquer que par une

1. Langlois. Détermination de la densité du sang. *Soc. de Biologie*, 1902, p. 1379.

transsudation du plasma complet, et non par une simple déshydratation du milieu sanguin.

L'examen du sang fixé et coloré au bleu de méthylène, ou au bleu de Unna, n'a pas permis de reconnaître un seul globule nucléé. Mais ces formes ont pu échapper à notre observation.

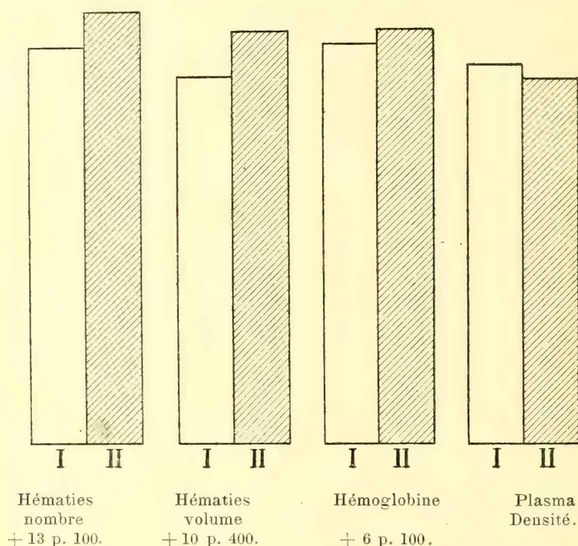


Fig. 3. — Variations centésimales du sang. (Les colonnes 1 correspondent au sang de lapin normal ; les colonnes II au sang de lapin benzolé.)

Si la rapidité même de certaines polyglobulies ne permet pas d'admettre comme facteur unique une hématopoièse renforcée, les observations précédentes ne sont pas en faveur d'une polyglobulie par simple concentration du sang.

Il est probable que les deux facteurs, hématopoièse et concentration, concourent tous deux à déterminer l'augmentation du nombre des globules dans un volume de sang déterminé.

Injection sous-cutanée et réaction sanguine. — L'injection sous-cutané d'huile benzolée au 1/3, à la dose de $1^{cc},5$ pour

un cobaye de 400 grammes, a produit les troubles décrits par les auteurs qui ont étudié les effets toxiques de la benzine : Benech, Montalti, Chassevant et Garnier, mais le nombre des globules rouges n'a pas varié.

Cobaye.	Avant.	1 heure après.	2 heures après.
$0^{cc},5$ de benzol. . .	5 200 000	5 110 000	5 170 000

La polyglobulie observée dans ce cas se rattache au type des polyglobulies de défense, observée dans les cas où l'hématose est entravée, soit par une diminution de tension de l'oxygène de l'air ambiant (polyglobulie des hautes altitudes), soit par une gêne apportée à l'hématose au niveau du poumon (rétrécissement de l'arbre bronchique, persistance du trou de Botal), soit enfin par une immobilisation partielle de l'hémoglobine, intoxication faible par l'oxyde de carbone.

Dans l'intoxication par les vapeurs de benzine arrivant directement au sang par la surface pulmonaire, une partie de l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine, ainsi que nous avons pu le constater par un examen spectroscopique, et l'hémoglobine oxydable est alors réduite à une quantité inférieure à la normale. La polyglobulie compensatrice n'est même pas suffisante pour pallier la neutralisation d'une partie de l'hémoglobine, puisque nous trouvons qu'avec une augmentation de 300 000 globules coïncidant avec un chiffre légèrement augmenté à l'hémoglobinomètre, le pouvoir de fixation de l'oxygène est sensiblement inférieur au chiffre normal.

Éosinophilie. — La recherche méthodique des modifications qualitatives des leucocytes, qui n'avait pas été poursuivie dans la première partie de ces recherches, a été entreprise depuis sur des lots de cobayes et de lapins, soumis tous les jours, pendant deux mois, à des inhalations de dix à douze heures de faibles doses de benzène, de toluène et de xylol.

Les globules blancs du lapin présentent une fausse éosi-

nophilie qui peut mettre en erreur, mieux que pour le sang des autres animaux; le lavage à l'alcool, après action de l'éosine, doit être fait avec le plus grand soin. Dans ce cas, on n'observe que de très rares leucocytes éosinophiles $\frac{1}{2 \text{ à } 300}$ chez le lapin normal, soumis aux vapeurs de toluène et de xylène. Chez les animaux soumis au benzène, ce n'est qu'après quinze et vingt jours d'apparition, que l'éosinophilie se manifeste, et on peut trouver jusqu'à 5 p. 100 de leucocytes franchement pourvus de granulations roses.

Essai de destruction des vapeurs de benzol par le bioxyde de sodium. — Guidé par le but initial de ces recherches, nous avons cherché par quel procédé on pouvait débarrasser l'air des vapeurs de benzol qui pouvaient s'y trouver, en utilisant non la méthode chimique, mais la méthode physiologique, et notamment la réaction polyglobulique du cobaye. Desgrez et Balthazard avaient antérieurement indiqué l'utilisation possible du bioxyde de sodium comme susceptible d'oxyder la benzine en la transformant en phénol qui serait retenu à l'état de phénate de soude.

Le point délicat dans toutes les questions de purification de l'air est d'assurer le contact entre l'air impur et l'agent purificateur. L'air pris dans la cage était envoyé sous pression dans un pulvérisateur d'où il était projeté chargé de vapeurs d'eau sur le bioxyde. Le débit de notre pompe ne pouvait dépasser 500 litres à l'heure, soit théoriquement une quantité égale à la capacité même de notre cage.

Le brassage était certainement insuffisant dans ces conditions; néanmoins, en ce qui concerne les gaz O et CO^2, les résultats étaient assez satisfaisants, puisque avec le même nombre d'animaux, cobayes et chiens, au bout de quatre heures on trouvait les chiffres suivants :

	Sans bioxyde.	Avec bioxyde dans la cage.	A la sortie du pulvérisateur.
Oxygène.	17	19,5	21,6
Acide carbonique. . .	3	1,3	0,4

Mais les effets du benzol furent identiques avec ou sans bioxyde. Chez le chien, tremblements, vomissements, etc., peut-être avec un certain retard dans l'apparition des phénomènes ; chez les cobayes et les lapins une magnifique polyglobulie, atteignant, après vingt-huit jours, le type maximum 7 889 000 à 7 900 000.

Il faut donc noter que le maintien en milieu confiné de la tension d'O, et même un excès de ce gaz, 23 p. 100, comme il a été constaté dans une cage plus petite, n'empêche pas la réaction polyglobulique.

RÉSUMÉ.

Les vapeurs d'hydrocarbures du type benzine, mélangées dans des proportions relativement faibles à l'air, provoquent, soit lentement, si la dose est très faible, soit rapidement, si la dose est plus forte, une hyperglobulie qui peut atteindre 33 p. 100 chez le cobaye, 15 p. 100 chez le lapin, 33 p. 100 chez le pigeon, et qui n'existe pas chez le chien adulte.

Les chiens nouveau-nés réagissent comme les rongeurs.

L'hyperglobulie est peu durable ; dès le quinzième jour, chez le cobaye, le nombre des hématies est revenu au chiffre initial. Chez le lapin, la descente est plus rapide encore. En règle générale, la descente est d'autant plus lente que l'hyperglobulie s'est développée plus lentement.

La teneur en hémoglobine n'augmente pas dans un rapport exact avec le nombre des globules.

La densité du plasma n'est pas modifiée pendant l'hyperglobulie.

L'augmentation constatée du nombre des hématies dans une unité de sang ne paraît pas être explicable par la concentration seule du sang, il doit se produire également une hématopoièse plus intense.



TABLE DES MÉMOIRES

CONTENUS DANS LE TOME SIXIÈME.

Paris. — Typ. Philippe Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 44511.

Paris. — Typ. Philippe Renouard. — 44511